



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA DO INTESTINO: ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE A IMAGEM ENDOSCÓPICA E O RESULTADO
HISTOPATOLÓGICO EM 73 CANÍDEOS

JOANA DE OLIVEIRA MARQUES GUÍMARO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Dra. Andrea Bilek

ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

CO-ORIENTADOR

Dra. Andrea Bilek

2010
LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA DO INTESTINO: ESTUDO
COMPARATIVO ENTRE A IMAGEM ENDOSCÓPICA E O RESULTADO
HISTOPATOLÓGICO EM 73 CANÍDEOS

JOANA DE OLIVEIRA MARQUES GUÍMARO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Dra. Andrea Bilek

ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

CO-ORIENTADOR

Dra. Andrea Bilek

2010
LISBOA

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha Orientadora, Professora Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza, Professora Associada com Agregação da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Técnica de Lisboa por toda a disponibilidade, orientação, ajuda e apoio nesta dissertação de Mestrado Integrado.

Agradeço ao Professor Doutor António José Almeida Ferreira, director do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade Técnica de Lisboa pela oportunidade de estágio concedida.

Agradeço a toda a equipa e colegas do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, por me terem feito sentir que estava de novo em casa através da camaradagem e aprendizagem proporcionadas.

Agradeço ao Dr. Hugo Pissarra e a toda a equipa do Serviço de Anatomia Patológica da F.M.V, por me terem ajudado a melhorar a qualidade do meu trabalho através do esclarecimento de dúvidas e cedência de microfotografias.

Agradeço à minha co-Orientadora, Doutora Andrea Bilek por me ter facilitado o acesso ao material e me ter apoiado durante a realização desta dissertação enquanto estive na Áustria e ao Professor Doutor Johann Thallhammer, director do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Viena na Áustria por ter aceite o tema e também por me ter ajudado na orientação da dissertação de Mestrado Integrado.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus Pais, Tia e Irmã, por todo o apoio e carinho dados durante esta importante caminhada pela Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa que culminou com a execução desta dissertação. Sem vocês e a vossa sabedoria não teria sido possível.

Agradeço aos meus amigos, por terem estado sempre presentes e me terem incentivado ao longo destes anos e durante esta desafiante fase final.

Agradeço ao Filipe Lebre, por ter sido fundamental tanto para o desenvolvimento desta dissertação como durante a minha vida académica.

RESUMO

DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA DO INTESTINO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A IMAGEM ENDOSCÓPICA E O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EM 73 CANÍDEOS

Palavras-chave: IBD; canídeo; alterações endoscópicas e histopatológicas; comparação.

A doença inflamatória crónica do intestino (*Inflammatory Bowel Disease* - IBD) é um termo que designa um conjunto de entidades clínicas, caracterizadas por sinais gastrointestinais persistentes ou recorrentes em que haja evidência histológica, no material recolhido através de biopsia, de infiltração de células inflamatórias de várias origens a nível da lâmina própria, podendo, por vezes, estender-se à submucosa. A IBD é considerada actualmente uma das causas mais comuns de vômito e diarreia crónicas do cão, apesar de pouca informação estar disponível sobre alterações endoscópicas e histopatológicas.

Neste trabalho pretendeu-se avaliar se existe alguma relação entre a gravidade das alterações endoscópicas e a classificação histológica. Com este objectivo foram avaliados 73 cães do Hospital Escolar de animais de companhia da Universidade de Viena, diagnosticados com IBD por meio de análise histológica.

A cada cão foi atribuído um valor de 0 a 3, por ordem crescente de gravidade (sem alterações ou grau 0; alteração ligeira ou grau 1; moderada ou grau 2; e grave ou grau 3), para a endoscopia e histopatologia. Estes valores foram correlacionados e os resultados mostraram algum grau de associação entre a gravidade da imagem endoscópica e a gravidade histológica em relação ao intestino delgado ($\rho=0,323$ com $p < 0,01$), mas não o evidenciaram no estômago. Neste trabalho também se verificou que a maioria dos animais com IBD tem o intestino delgado afectado e a classificação em grau 2.

O diagnóstico de IBD permanece subjectivo, sendo baseado sobretudo na celularidade da lâmina própria. Assim, a caracterização das biopsias é um componente muito importante para o diagnóstico e terapêutica da IBD. A falta de critérios *standard* que padronizem as alterações morfológicas e inflamatórias, dificulta a comparação entre estudos e nalguns casos limita mesmo a sua realização. Este trabalho vem reforçar a necessidade de uma padronização da doença tanto a nível clínico, como endoscópico e histológico.

ABSTRACT

CANINE IBD: COMPARATIVE STUDY BETWEEN ENDOSCOPIC EVALUATION AND HISTOPATHOLOGIC FINDINGS IN 73 DOGS

Keywords: IBD; canine; endoscopic and histopathological changes; comparison.

The term canine inflammatory bowel disease (IBD) is used to designate a group of clinical entities characterized by persistent or recurrent gastrointestinal signs where there is histological evidence, in biopsy material, of inflammatory cell infiltrate of various origins in the lamina propria mucosae, sometimes reaching the submucosa. Nowadays, IBD is considered one of the most common causes of vomit and chronic diarrhea in dogs, yet little information about endoscopic and histopathological changes is available.

This study proposed to evaluate the relation between the severity of endoscopic lesions and their histological classification. For this purpose 73 dogs diagnosed with IBD by histological analysis at the Small Animals Teaching Hospital of the Vienna University were included.

Each dog was given a value between 0 and 3 for endoscopic and histopathological lesions, by ascending severity (no changes or grade 0; slight changes or grade 1; moderate or grade 2; and severe or grade 3). These values were tested for statistic relationship and the results show association between endoscopic and histopathological values in the small intestine ($\rho=0,323$; $p < 0,01$), but not in the stomach. It was also possible to verify that the small intestine was the major affected organ and the changes were mainly classified as grade 2.

The diagnosis of IBD remains subjective and thus the characterization of biopsies based on the cellularity of the lamina propria is important for both the diagnosis and the therapeutic of this disease. The lack of standard criteria for morphological and inflammatory changes makes it difficult, or even impossible, to compare between different studies. The results from this study reinforce the need to standardize this disease both at the clinical level, as well as the endoscopic and histopathological levels.

AGRADECIMENTOS.....	i
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	ix
ÍNDICE DE TABELAS	ix
ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	x
I. O ESTÁGIO.....	- 1 -
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA – DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CRÔNICA CANINA	- 4 -
1. INTRODUÇÃO	- 4 -
2. ETIOPATOGENIA	- 5 -
2.1. Tolerância Imunológica Intestinal.....	- 6 -
2.2. Aumento da permeabilidade intestinal	- 8 -
2.3. Sistema Imunitário Inato.....	- 8 -
2.4. Papel da flora microbiana	- 9 -
2.5. Papel da dieta.....	- 11 -
2.6. Imunopatologia da IBD	- 11 -
3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	- 14 -
4. DIAGNÓSTICO	- 16 -
4.1. Exames laboratoriais	- 18 -
4.2. Eliminação dos principais diagnósticos diferenciais	- 19 -
4.3. Diagnóstico imagiológico	- 21 -
4.4. Laparotomia exploratória.....	- 30 -
4.5. Biopsia.....	- 30 -
4.6. Exame citológico.....	- 32 -
4.7. Exame histopatológico	- 33 -
5. SÍNDROMES CLÍNICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CRÔNICA.....	- 36 -
5.1. Infiltração Linfoplasmocítica.....	- 36 -
5.2. Infiltração Eosinofílica	- 36 -
5.3. Infiltração Granulomatosa	- 37 -
5.4. Infiltração Neutrofílica	- 37 -
5.5. IBD específica das raças.....	- 38 -
6. TRATAMENTO.....	- 40 -
6.1. Dieta.....	- 40 -
6.2. Terapia farmacológica	- 44 -
6.3. Novas terapias para IBD.....	- 50 -
6.4. Insucesso terapêutico.....	- 51 -
6.5. Marcadores de tratamento e prognóstico	- 51 -
7. PROGNÓSTICO	- 55 -
III. COMPARAÇÃO DA IMAGEM ENDOSCÓPICA COM O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EM 73 CÃES COM IBD.....	- 56 -
1. MATERIAL E MÉTODOS.....	- 56 -
2. RESULTADOS	- 57 -
2.1. Caracterização da população em estudo	- 57 -
2.2. Sinais clínicos	- 59 -
2.3. Alterações Laboratoriais.....	- 60 -
2.4. Exames complementares	- 62 -
2.5. Correlação entre a classificação da endoscopia <i>versus</i> histopatologia.....	- 68 -
3. DISCUSSÃO.....	- 69 -
4. CONCLUSÃO.....	- 82 -
IV. BIBLIOGRAFIA	- 85 -
V. ANEXOS	- 102 -

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Alimentação de um furão	- 2 -
Figura 2: Sala exterior de radioterapia.....	- 2 -
Figura 3: Componentes duma unidade individual do GALT	- 7 -
Figura 4: Activação e <i>homing</i> dos linfócitos.....	- 7 -
Figura 5: Defeitos que levam ao desenvolvimento de inflamação intestinal crónica	- 8 -
Figura 6: Estudo de trânsito baritado ao minuto 115.....	- 21 -
Figura 7: Estudo de trânsito baritado ao minuto 175.....	- 21 -
Figura 8: Estômago sem espessamento e transição em camadas normal.....	- 23 -
Figura 9: Estômago com espessamento e perda de transição em camadas	- 23 -
Figura 10: Duodeno de cão com IBD.....	- 24 -
Figura 11: Preparação do paciente	- 26 -
Figura 12: Visualização da <i>incisura angularis</i> no estômago	- 27 -
Figura 13: Visualização do corpo do estômago	- 27 -
Figura 14: Visualização do cárdia	- 27 -
Figura 15: Visualização do piloro	- 27 -
Figura 16: Vista luminal do duodeno normal.....	- 27 -
Figura 17: Papila duodenal	- 27 -
Figura 18: Visualização da válvula ileal.....	- 28 -
Figura 19: Visualização luminal do cólon espessado e com relevo irregular.....	- 28 -
Figura 20: Intestino delgado com aumento da parede e manutenção da transição em camadas.....	- 63 -
Figura 21: Aumento dos linfonodos abdominais.....	- 63 -
Figura 22: Imagem endoscópica de alterações da granularidade e erosões.....	- 65 -
Figura 23: Microfotografia de infiltração linfoplasmocítica	- 66 -
Figura 24: Microfotografia de infiltração linfoplasmocítica com eosinófilos	- 66 -
Figura 25: Microfotografia do GALT hiperplásico	- 68 -
Figura 26: Microfotografia da distensão de um quilífero	- 68 -
Figura 27: Microfotografia da distensão de um quilífero e vilosidade intestinal	- 68 -
Figura 28: Microfotografia da distensão de um quilífero	- 68 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Critérios para avaliação do índice de classificação da IBD (CIBDAI)	- 52 -
Gráfico 2: Distribuição da população por género	- 58 -

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Sinais clínicos associados à IBD	- 16 -
Tabela 2: Principais diagnósticos diferenciais de IBD.....	- 17 -
Tabela 3: Testes utilizados para excluir outras causas de inflamação intestinal	- 19 -
Tabela 4: Vantagens e desvantagens da endoscopia e laparotomia	- 29 -
Tabela 5: Novas terapias para IBD e o seu modo de acção.....	- 50 -
Tabela 6: Distribuição da população em estudo de acordo com a raça e a frequência (N)	- 58 -
Tabela 7: Distribuição da população por peso.....	- 59 -
Tabela 8: Resultados do hemograma realizado antes da endoscopia	- 60 -
Tabela 9: Resultados das análises bioquímicas	- 61 -
Tabela 10: Distribuição da classificação endoscópica pelos diferentes graus e sua frequência e percentagem (%) nos 73 pacientes.....	- 63 -
Tabela 11: Distribuição da classificação histológica pelos diferentes graus e sua frequência e percentagem (%) nos 73 pacientes.....	- 65 -
Tabela 12: Correlação entre o resultado imagiológico através da endoscopia e o diagnóstico final de IBD por análise histopatológica das biopsias submetidas em 73 pacientes.	- 69 -

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

5-ASA – 5-aminosalicilato
ACTH – *Adrenocorticotropic Hormone* – hormona adrenocorticotrófica
ALT – Alanina aminotransferase
APC – *Antigen presenting cells* – Células apresentadoras de antígeno
CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CIBDAI – *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index* – Índice de Actividade da IBD
cm – Centímetros
cPLI – *Canine pancreatic lipase immunoreactivity*
CUHC – Colite ulcerativa-histiocítica canina
dl – Decilitro
DNA – *Deoxyribonucleic acid* – ácido desoxirribonucleico
EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
F.M.V – Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa
FAS – Fosfatase alcalina sérica
fL – Fentolitro
FOS – Fructoligossacáridos
Fa1-PI – Inibidor- α 1 da protease fecal
GALT – *Gut associated lymphoid tissue* – Tecido linfóide associado ao intestino
HCM – Hemoglobina Corpuscular Média
HE – Hematoxilina-eosina
IBD – *Inflammatory Bowel Disease* – Doença inflamatória intestinal crónica
IFN- γ – Interferão gamma
Ig – Imunoglobulina
IL – Interleucina
IPE – Insuficiência pancreática exócrina
LPC – *Lymphoplasmacytic colitis* – Colite linfoplasmocítica
LPE – *Lymphoplasmacytic enteritis* – Enterite linfoplasmocítica
MAdCAM-1 – *Mucosal addressin cell adhesion molecule-1*
MHC – *Major Histocompatibility Complex* – Complexo maior de histocompatibilidade
mRNA – *Messenger ribonucleic acid* – Ácido ribonucleico mensageiro
NF- κ B – *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
Nod – *Nucleotid-binding oligomerization domain*
Nod2 – *Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*
PAMP's – *Pathogen associated molecular pattern*
PAS – *Periodic-acid Schiff* – ácido de Schiff periódico
PCR – *Polymerase chain reaction*
PLE – *Protein losing enteropathy* – Enteropatia com perda de proteína
PLE/PLN – *Protein losing enteropathy/Protein losing nephropathy* – Enteropatia com perda de proteína/Nefropatia com perda de proteína
PO – via *per os*
PPAR – *Peroxisome proliferator-activated receptors*
PRR – *Pattern recognition receptors*
SC – via subcutânea
SIBO – Sobrecrecimento bacteriano intestinal
TGF- β – Factor de crescimento β
TGI – Tracto gastrointestinal
Th – Linfócito T-helper
Th1 – Resposta imune T-helper tipo 1

Th2 – Resposta imune T-helper tipo 2
TLI – *Trypsin-like immunoreactivity*
TLR – *Toll like receptors*
TNF- α – Factor de necrose tumoral – α
U.T.L – Universidade Técnica de Lisboa
VCM – Volume Corpuscular Médio
 ω – Ómega

I. O ESTÁGIO

De modo a enriquecer os meus conhecimentos, resolvi dividir o estágio na área de clínica de pequenos animais em duas partes. A primeira foi realizada no Hospital Escolar da Universidade de Medicina Veterinária de Viena na Áustria, sob a orientação da Doutora Andrea Bilek e a segunda parte no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (F.M.V) da Universidade Técnica de Lisboa (U.T.L), sob a orientação da Professora Doutora Manuela Rodeia. Consequentemente, penso que consegui obter uma visão da realidade veterinária tanto além fronteiras como em Portugal. O local escolhido para desenvolver o tema que deu origem a esta dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária foi o Hospital Escolar de Animais de Companhia de Viena. Este foi o sítio eleito pelas condições que me foram oferecidas enquanto lá estive, nomeadamente a nível de equipamento necessário à realização deste tema na área da gastroenterologia, pela qual sempre me interessei. Além destes motivos, o facto de ter conhecimentos de alemão também influenciou a minha escolha. O período útil de estágio na Áustria foi de 3 meses e em Portugal de 2 meses, perfazendo um total de 5 meses. Em 1 de Outubro de 2008 iniciei a componente prática na Áustria até ao dia 15 de Janeiro de 2009, com uma carga horária de 800 horas. No dia 16 de Fevereiro de 2009 tive a possibilidade de ingressar num novo estágio já em Portugal com a duração de 2 meses até ao dia 17 de Abril de 2009, com uma carga horária de 450 horas. No total o meu estágio contabilizou 1250 horas.

Actividades de Estágio

O estágio permitiu-me aplicar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso na F.M.V a situações reais na clínica de pequenos animais. O funcionamento do Hospital Escolar em Viena é ligeiramente diferente do nosso. As áreas são muito mais divididas, ou seja, por especialidade. Por exemplo, a área de cirurgia, reprodução e oncologia são distintas da medicina interna.

O período de estágio foi dividido entre a medicina interna (2 meses), onde realizava turnos diurnos e nocturnos, e imagiologia (1 mês). Para complementar a minha formação profissional quando regresssei a Portugal dividi os restantes dois meses na área de medicina interna (1 mês) e cirurgia (1 mês). Deste modo, na Áustria tive a oportunidade de, na medicina interna, assistir a consultas da especialidade de cardiologia, endocrinologia, gastroenterologia, neurologia, oncologia e reprodução e de ter a responsabilidade sobre os pacientes internados.

Os turnos diurnos começavam às 7 horas da manhã até cerca das 17 horas da tarde e os

nocturnos prolongavam-se até ao meio-dia do dia seguinte com o compromisso de nos mantermos acordados. Além dos 6 turnos diurnos-nocturnos mensais, fazia dois fins-de-

Figura 1: Alimentação de um furão (Fotografia original)



semana por mês. O hospital funcionava de segunda a sexta das 8 até às 16 horas e recebia os pacientes de urgência durante a noite e ao fim-de-semana. Consoante a urgência iam para os diferentes departamentos.

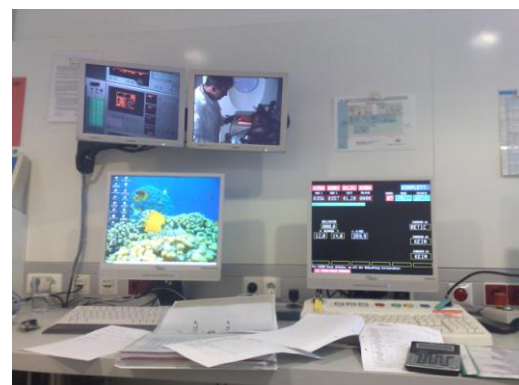
Os alunos e estagiários entravam uma hora antes do hospital abrir para que pudessem ser realizados os exames físicos aos doentes internados e apresentados aos médicos e internos de serviço. No período das 14 às 15 horas eram realizadas reuniões diárias com discussão dos casos clínicos dos pacientes internados, onde os alunos, estagiários, internos, residentes e até mesmo médicos podiam colocar as suas dúvidas e discutir a melhor forma de gerir o caso.

Além disso, tive a oportunidade de assistir às aulas preparadas para os internos, pelos médicos responsáveis das diferentes especialidades, à segunda-feira durante duas horas. À terça-feira havia um encontro didático onde era lido um capítulo dum livro de clínica pela médica residente. Ainda participava nas reuniões dos alunos em que se discutiam os casos clínicos dos animais internados. Estas “aulas” permitiram-me melhorar os meus conhecimentos teóricos.

A componente técnica do estágio era posta em prática diariamente em que recolhia amostras dos animais internados e procedia de imediato à realização dos exames complementares laboratoriais. A disponibilidade de equipamentos para a realização *in loco* de hemograma, leucograma, gasometria sanguínea, diferentes parâmetros bioquímicos, análise de esfregaço sanguíneo e urianálise, permitiu-me inesperadamente desenvolver também uma vertente de metodologia de análise laboratorial. Ainda fazia parte das minhas funções a administração de terapêuticas necessárias. Mais frequente que em Portugal foi o contacto com os novos animais de companhia, que tinham uma sala própria de internamento, principalmente furões (Figura 1), coelhos e chinchilas. No departamento de oncologia tive a primeira e única oportunidade de contactar com radioterapia (Figura 2).

Finalmente, no mês que passei em imagiologia, fiz

Figura 2: Sala exterior de radioterapia (Fotografia original)



raio-X, onde pratiquei o posicionamento do animal, realizei ecografias a pacientes e assisti à elaboração dos relatórios que eram enviados através da rede interna para os diferentes departamentos ou para um médico veterinário externo.

Quando regressei a Portugal, no serviço de Medicina Interna foi possível iniciar consultas externas, realizando a história pregressa e o exame físico ou exame clínico detalhado como o neurológico ou o ortopédico. De seguida, o médico veterinário responsável pela consulta assumia a sua continuação e era-me proporcionada uma discussão sobre os diagnósticos diferenciais, os exames complementares de diagnóstico e a terapêutica. Se o animal tivesse de ficar internado, ficaria responsável pelo seu internamento e seguimento. Para além de consultas de primeira opinião, assisti também a consultas de referência de oftalmologia, cardiologia e neurologia. Neste tempo, tive a excelente oportunidade de realizar ecografias com a supervisão da Dra. Joana Vidal Pontes, que me ajudou bastante tanto a nível de ecografia, como de consultas e internamento.

Na área de radiologia ajudei no posicionamento do animal, selecção de constantes radiográficas, revelei películas e procedi à monitorização da anestesia durante a realização de tomografia axial computadorizada ou outros procedimentos radiológicos como mielografias e diagnóstico de displasia da anca e cotovelo.

No bloco de cirurgia, além da monitorização anestésica, também tive a oportunidade de ser assistente de cirurgia, e inclusive de participar activamente na execução dos procedimentos mais simples como castrações e esterilizações. Ainda era da minha competência a preparação dos animais e a supervisão destes durante a recuperação da anestesia.

Após este estágio, concluo que foi extremamente benéfico dividi-lo em duas realidades completamente diferentes. A aprendizagem continuada nos dois locais enriqueceu-me tanto a nível pessoal como profissional. A escolha do tema que a seguir é apresentado, é o prolongamento do meu interesse na especialidade de gastroenterologia que surgiu ao longo do curso e que acaba por ser aprofundado com o tema doença inflamatória intestinal crónica.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA – DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CRÓNICA CANINA

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória crónica do intestino (*Inflammatory Bowel Disease* - IBD) é um termo que designa um conjunto de entidades clínicas, caracterizadas por sinais gastrointestinais persistentes ou recorrentes em que haja evidência histológica, no material recolhido através de biopsia, de infiltração de células inflamatórias de várias origens a nível da mucosa, mais propriamente na lâmina própria, podendo, por vezes, estender-se à submucosa (Sturgess, 1999; German, Hall & Day, 2003a; Tams, 2003a). A nível microscópico podem ser observados para além da infiltração de vários tipos de células inflamatórias, defeitos morfológicos na arquitectura da mucosa. Os animais afectados apresentam alterações na digestão e na absorção. A IBD é considerada actualmente uma das causas mais comuns de vómito e diarreia crónicos no cão (Guilford, 1996; Jergens, 1999c; Tams, 2003a). Embora o termo IBD se refira a um processo com sede no intestino delgado que é o órgão mais frequentemente afectado, o envolvimento do estômago e do cólon é vulgar. A inflamação pode ocorrer isoladamente em qualquer um destes órgãos ou estender-se a todo o tracto gastrointestinal (TGI) (Cave, 2003; German *et al.*, 2003a).

Os mecanismos suspeitos de estarem envolvidos na patogenia da IBD são a perda de tolerância imunitária a nível entérico, excessiva estimulação do sistema imunitário devido a defeitos na integridade da mucosa e predisposição genética (German *et al.*, 2003a; Fogle & Bissett, 2007).

Apesar de haver um grande número de doenças associadas à inflamação intestinal crónica, a causa de IBD é idiopática, ou seja, é de origem desconhecida (Hall & German, 2005). O diagnóstico torna-se então de exclusão, isto é, depois de descartar todas as causas que possam levar a infiltração inflamatória intestinal e após biopsia obtida por endoscopia ou laparotomia, a amostra é analisada a nível histológico e classificada pelo histopatologista consoante os diferentes infiltrados e a região do TGI em causa.

Quando o infiltrado é maioritariamente constituído por linfócitos e plasmócitos designa-se linfoplasmocítico, sendo esta a situação mais comumente encontrada no cão. O segundo tipo mais frequente é a infiltração eosinofílica. O tipo granulomatoso, caracterizado por infiltração de macrófagos, e a forma neutrofílica são raros no cão. Em certas raças podem ser observadas formas específicas, como a enteropatia imunoproliferativa do Basenji, gastroenteropatia no Lundehund norueguês, a colite ulcerativa-histiocítica canina (CUHC) que afecta sobretudo o Boxer, a enteropatia no Shar-pei e a enteropatia/nefropatia com perda

de proteína (PLE/PLN) do Soft Coated Wheaten Terrier (German *et al.*, 2003a).

As medidas terapêuticas não conseguem alcançar a cura, no entanto, permitem obter a modulação e a supressão da excessiva e inadequada resposta imunitária. O papel do proprietário é crucial para que haja remissão dos sintomas (Elwood, 1999). Por vezes são alcançadas melhorias apenas com dieta controlada de alta qualidade, mas na maioria dos casos, a terapêutica inclui fármacos imunossupressores (Guilford, 1996).

2. ETIOPATOGENIA

A IBD canina é uma doença idiopática com uma componente genética e graus variáveis de resposta ao tratamento imunossupressivo (Guilford, 1996; Locher *et al.*, 2001; Craven, Simpson, Ridyard & Chandler, 2004). A informação existente sobre esta doença no cão tem sido obtida sobretudo através de modelos experimentais ou da extrapolação a partir de humanos, apesar de as lesões serem diferentes (German *et al.*, 2003a; Marks, 2003). A causa subjacente ao aparecimento da doença permanece desconhecida. Muita pesquisa tem sido efectuada nos últimos anos, tanto a nível animal como humano, dadas as semelhanças com a doença de Crohn e a colite ulcerativa (Hall & German, 2005).

A enterite linfoplasmocítica (LPE) foi pela primeira vez descrita em 1972 por Van Kruiningen e Hayden como uma causa idiopática de diarreia no cão (Münster, 1995).

Os mecanismos mais prováveis que parecem conduzir à inflamação crónica intestinal são a perda de tolerância imunológica a antígenos luminais, nomeadamente bactérias endógenas e componentes dietéticos, presumivelmente resultando de alterações da barreira mucosa, do sistema imunitário ou da microbiota (Jergens, 1999c; German *et al.*, 2003a; Hall & German, 2005), e ainda os factores genéticos, dada a predominância em certas raças (Hall, 2007; Fogle & Bissett, 2007).

O TGI está em permanente interacção com microrganismos, já que a superfície da mucosa intestinal constitui a interface entre o meio ambiente e o animal. Segundo Blaser e Musser (2001) há mais bactérias na microbiota endógena do que eucarióticas em todo o organismo, mas em ambiente de estabilidade. Esta estabilidade é devida sobretudo ao sistema imunitário, uma vez que a sua resposta normal é a tolerância (Hall & German, 2005). O sistema imunitário deve ser capaz de responder activamente contra potenciais patógenos e não contra componentes inofensivos. Também a mucosa tem mecanismos protectores, estruturais como *tight junctions*, a membrana das microvilosidades e a superfície de muco, e funcionais como o peristaltismo, a secreção de ácido clorídrico e as enzimas proteolíticas (Fogle & Bissett, 2007). Tanto o sistema imunitário inato como o adquirido têm como objectivo prevenir a

interacção do antígeno com as células epiteliais, fechando deste modo uma potencial porta de entrada (Stokes & Waly, 2006).

2.1. Tolerância Imunológica Intestinal

O intestino tem propriedades únicas que favorecem a tolerância. Esta é uma propriedade básica do sistema imunitário que permite a discriminação do *self* e do não *self*, de modo a que haja protecção do hospedeiro contra patógenos externos, sem reagir com o *self*. Os antígenos que atingem o intestino encontram o *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) (Figura 3) que está envolvido na protecção do hospedeiro, assim como na prevenção de uma reacção exagerada aos antígenos contribuindo para a tolerância oral (Weiner, 1994).

A tolerância da mucosa pode resultar tanto da apoptose como da supressão activa de linfócitos T antígeno-específicos por células que secretam citocinas supressoras como a interleucina 10 (IL-10) e factor de crescimento β (TGF- β). A tolerância pode vir dos efeitos dos linfócitos T CD4+, macrófagos e enterócitos. A IL-10 e o TGF- β estão ainda envolvidos na produção de imunoglobulina A (IgA), limitando a exposição a antígenos (Hall & German, 2005). A tolerância da mucosa encontra-se dependente da presença de uma barreira intacta, num ambiente dominado por citocinas supressoras. Este ambiente proporciona a produção de IgA, daí que a maioria das respostas seja de tolerância (German, Hall & Day, 2001).

No entanto, quando há invasão da mucosa, as células libertam mediadores inflamatórios, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, factor de necrose tumoral (TNF- α)) e quimiocinas (IL-8), deixando assim de haver tolerância e passando a haver uma resposta imunitária, que pode ser dominada por linfócitos T *helper* (Th) 1 ou 2. Se este estímulo antígeno for contido, a mucosa entra em fase de reparação e depois em “tolerância”. Mas se a agressão for continuada no tempo, a barreira mucosa fica alterada ou pode ocorrer uma anomalia no GALT, o que resulta num estado de inflamação crónica com uma quebra de tolerância a factores anteriormente inofensivos, como componentes da dieta e bactérias comensais. A inflamação crónica leva a alterações histopatológicas similares independentemente do estímulo que as provoca (Hall & German, 2005).

As placas de Peyer constituem a área indutora primária do sistema imunitário intestinal. As células M no epitélio, situadas sobre os folículos linfóides captam partículas, antígenos insolúveis e microrganismos. Os antígenos e microrganismos são então transportados para células apresentadoras de antígeno (APC) no manto subepitelial. As APC também podem enviar projecções em forma de dedo entre as *tight junctions* epiteliais e retirar directamente os antígenos do lúmen do TGI.

Figura 3: Componentes duma unidade individual do GALT (manto, folículo e região parafolicular) (Adaptado de Fogle & Bissett, 2007)

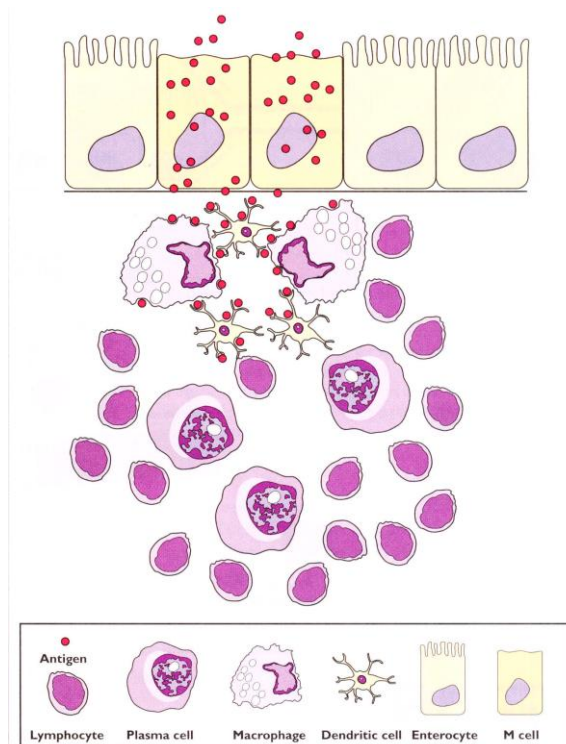
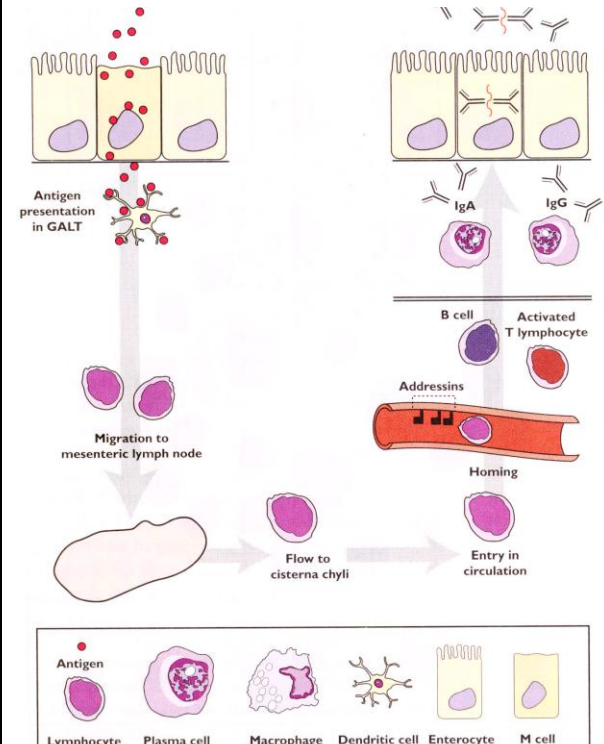


Figura 4: Activação e *homing* dos linfócitos (Adaptado de Fogle & Bissett, 2007)

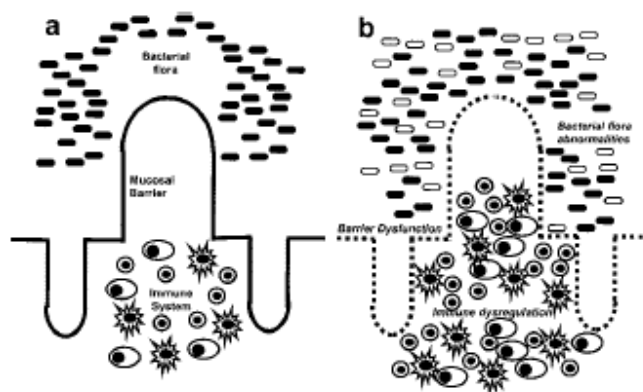


No intestino normal, estas APC não têm as moléculas co-estimulatórias como CD80 e CD86. As APC “não activas” apresentam o antígeno sobretudo a linfócitos T e linfócitos B no interior do folículo linfóide. Isto acontece num microambiente que induz uma diminuição da resposta celular, preferencialmente Th2 e Th3. Os linfócitos activados migram depois pelo GALT para o linfonodo mesentérico e daí para a circulação sistémica. Uma vez no sangue, os linfócitos activados reconhecem as moléculas de adesão específicas (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1* - MAdCAM-1) na célula endotelial, que lhes permite instalarem-se (*homing*) na lâmina própria (Figura 4) (Cave, 2003; Fogle & Bissett, 2007; Hall & German, 2005). No segundo encontro com o antígeno poderá haver produção de citocinas e diferenciação total para linfócitos T efectores ou plasmócitos. Os clones efectores dos linfócitos T reguladores residentes secretam citocinas de resposta Th2 e Th3, em particular IL-10 e TGF- β , por conseguinte direccionam os linfócitos B a produzir plasmócitos contendo IgA, enquanto está inibido o desenvolvimento de Th1 e IgG, privilegiando um ambiente “tolerogénico” (Cave, 2003).

2.2. Aumento da permeabilidade intestinal

Defeitos na barreira epitelial podem permitir que o GALT tenha uma maior exposição a antígenos luminais inofensivos, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias com consequente inflamação da mucosa (Shih & Targan, 2008) (Figura 5).

Figura 5: Defeitos que levam ao desenvolvimento de inflamação intestinal crônica (adaptado de German, Hall & Day, 2003a)



Legenda: a) Mucosa intestinal normal. A barreira está intacta e separa a microbiota bacteriana endógena do sistema imunitário da mucosa. b) Inflamação crônica intestinal que se pode desenvolver devido à interrupção da barreira mucosa, desregulação da resposta imunitária e alteração da microbiota.

Também o ambiente dominado por citocinas pró-inflamatórias que acompanha a IBD, influencia a permeabilidade intestinal, sabendo-se que o interferão- γ (IFN- γ) e o TNF- α a aumentam. Esta situação tem consequências bidirecionais, ou seja, tanto aumenta a perda de fluido intersticial para o lúmen, como também aumenta o acesso dos microrganismos e componentes microbianos às células subepiteliais, fazendo com que o estímulo antigénico perpetue o ciclo inflamatório (Cave, 2003).

2.3. Sistema Imunitário Inato

O sistema imunitário inato actua como a primeira linha de defesa do hospedeiro na superfície da mucosa e células epiteliais intestinais (Stokes & Waly, 2006). Outros factores não específicos fornecem protecção acessória como o pH gástrico, péptidos bactericidas e a integridade do epitélio (Schiffrin & Blum, 2002).

O reconhecimento bacteriano *nonself* estabelece-se através de estruturas moleculares padronizadas. Estas estruturas invariáveis correspondem a padrões moleculares associados aos agentes patogénicos (*pathogen-associated molecular pattern* – PAMP). Os PAMPs são exclusivos dos microrganismos e não são produzidos pelo hospedeiro (Prescott, Harley &

Klein, 2005), sendo reconhecidos por receptores (*pattern recognition receptors* – PRR) (Burgener *et al.*, 2008). Uma família de PRR, os *Toll like receptors* (TLR) reconhecem os peptidoglicanos das bactérias Gram-positivas (TLR-2), o LPS das bactérias Gram-negativas (TLR-4) e o CpG-DNA (TLR-9) (Cave, 2003; Werling & Jungi, 2003; Burgener *et al.*, 2008). A ligação destes TLR activa o factor de transcrição NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (Prescott *et al.*, 2005). Isto induz a transcrição de uma variedade de genes, incluindo IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, CD80 e CD86 (Cave, 2003). Num estudo realizado por Burgener e seus colegas (2008), verifica-se que TLR-2, TLR-4 e TLR-9 que reagem contra bactérias, estavam sobrerregulados na mucosa duodenal e colónica na IBD. Quando a expressão do TLR está sobrerregulada, a imunidade inata activa mecanismos que levam à inflamação (Burgener *et al.*, 2008).

As proteínas Nod (*nucleotid-binding oligomerization domain*) são um tipo de PRR que funcionam como sensores citoplasmáticos para componentes microbianos, permitindo a regulação da resposta inflamatória e apoptose. Nod-2 (*nucleotid-binding oligomerization domain containing 2*) é um sensor para as bactérias em geral, pois reconhece o muramilo dipéptido que é um componente tanto das bactérias Gram negativas como das Gram positivas. A principal função é a activação do NFκB (Shih & Targan, 2008). Recentemente, foi sugerido que menos de 15% dos pacientes com doença de Crohn tinham uma mutação no gene Nod-2. Posto isto, e dado que eles detectam LPS bacteriano e activam o NFκB, é possível que estejam envolvidos em respostas imunitárias aberrantes a bactérias, e consequentemente conduzam à doença (German *et al.*, 2003a; Hall & German, 2005).

A desregulação do TLR-2, TLR-4 e/ou Nod2 pode estar envolvida na perda de tolerância em relação à microbiota normal, contribuindo por isso para a patogénese da IBD (Swerdlow *et al.*, 2006). Nos animais, os factores genéticos estão implicados, como indica o facto de algumas raças parecerem pré-dispostas a certas formas de IBD. Contudo, são necessários mais estudos que permitam esclarecer este aspecto (German *et al.*, 2003a).

2.4. Papel da microbiota

Dado o potencial patogénico da microbiota intestinal, faz sentido pensar que esta pode estar envolvida na etiopatogenia da IBD. No entanto, este aspecto ainda não foi completamente esclarecido. Experiências com ratos *knockout* mostraram que eles não desenvolvem IBD em ambientes gnotobióticos (Dianda *et al.*, 1997; Cave, 2003; German *et al.*, 2003a), o que sugere o desenvolvimento duma resposta imunitária aberrante aos componentes da microbiota endógena (German *et al.*, 2003a).

Em humanos, a doença de Crohn, assim como a colite ulcerativa, afectam as regiões do íleo

distal e do cólon, locais onde há maior colonização bacteriana. Também o facto dos antibióticos terem sucesso no tratamento da IBD, suporta a ideia de envolvimento bacteriano (Cave, 2003; Shih & Targan, 2008). Assim, a hipótese da IBD resultar duma resposta variável a um organismo específico ou uma resposta inapropriada/exagerada a um antígeno normal do lúmen tem sido colocada. Também o crescimento anormal ou a disbiose da microbiota podem resultar em IBD (Cave, 2003; Xenoulis *et al.*, 2008). Foi demonstrado que um infiltrado linfoplasmocítico é comum em cães com contagens bacterianas superiores a 10^5 UFC/ml (Rutgers, Batt, Elwood & Lamport, 1995). A interpretação destes dados é difícil uma vez que não se sabe se as contagens elevadas precedem ou são o resultado dos infiltrados intestinais.

Num estudo sobre imunopatogénese em pacientes humanos com IBD, verificou-se que ocorre uma redução na diversidade microbiana intestinal, devido a uma diminuição de bactérias anaeróbias, o que levou os autores a defenderem que a diversidade bacteriana é considerada importante para conferir resistência ao ecossistema (Shih & Targan, 2008). Conclusões idênticas foram retiradas de um estudo sobre a microbiota no intestino delgado de cães com IBD, em que se verificou que eram compostos por comunidades bacterianas distintas e que havia menor variedade de espécies microbianas (Xenoulis *et al.*, 2008). Não se conseguiu determinar se a alteração da microbiota dos cães com IBD precedeu o aparecimento da doença ou se foi secundário à inflamação intestinal (Xenoulis *et al.*, 2008). Deve ainda ser tido em linha de conta que possam existir factores desconhecidos que contribuem para o desenvolvimento de uma microbiota única. Segundo um estudo de Burgener *et al.* (2008) além da microbiota ser diferente em cães que vivem em diferentes habitats, também o é quando se criaram cães no mesmo local, minimizando as influências ambientais e com a mesma dieta. Cada compartimento do TGI deve ser visto como um ecossistema microbiano único, principalmente na região do cólon e recto (Suchodolski, Ruaux, Steiner, Fetz & Williams, 2005a). Cave, em 2003, levantou três hipóteses sobre o papel dos microrganismos entéricos. Eles podem constituir o estímulo primário; podem contribuir para a desregulação qualitativa e quantitativa da microbiota; e pode existir uma resposta exagerada à microbiota normal, levando ao agravamento do processo inflamatório (German, Hall & Day, 2003a).

A informação quanto à prevalência e classificação dos microrganismos fúngicos no TGI dos cães é ainda limitada. No entanto, os resultados obtidos por Suchodolski *et al.* (2008) mostram uma elevada prevalência de DNA fúngico tanto em cães saudáveis como nos doentes, o que levou a concluir que o TGI de cães doentes pode conter fungos oportunistas de carácter patogénico.

2.5. Papel da dieta

Pensa-se que para além da microbiota, a dieta também desempenha um papel importante na origem da IBD, já que a terapêutica dietética traz benefícios clínicos (German *et al.*, 2003a). A resposta exagerada a antígenos alimentares, como resultado do aumento da permeabilidade e da expressão de moléculas co-estimuladoras nas APC podem estar na origem da IBD (Cave, 2003). Num estudo, 4 de 6 cães tiveram melhorias dos sinais clínicos e histopatológicos ao serem alimentados com dieta hidrolisada, só com uma fonte proteica. É possível que as melhorias também se devam a outros factores dietéticos como o aumento da digestibilidade, a correcção vitamínica e mineral e a alteração do rácio ómega ω -6 para ω -3 (Marks, Laflamme & McAloose, 2002; Cave, 2003; Cave, 2006). É provável que a interacção da microbiota intestinal com certas dietas tenha um papel protector, enquanto que outras podem predispor ao desenvolvimento de IBD (Cave, 2003). Um estudo de Foster e colegas em 2003, levado a cabo em 72 canídeos, em que se incluía um grupo com IBD, demonstrou que estes tinham mais IgG que os saudáveis quando estimulados por certos antígenos alimentares. Isto pode reflectir um aumento da exposição, devido ao aumento da permeabilidade intestinal (Foster *et al.*, 2003). Até haver mais dados, é prudente seleccionar dietas com alta digestibilidade, evitando comida húmida (Cave, 2003).

2.6. Imunopatologia da IBD

Na imunopatologia da IBD, a resposta imunitária mediada por células é tida como a mais relevante para o desenvolvimento da doença (Locher *et al.*, 2001). Há um aumento e um predomínio dos linfócitos T na lâmina própria (Stonehewer, Simpson, Else & Macintyre, 1998; Jergens *et al.*, 1999a; German *et al.*, 2001; Kleinschmidt, Meneses, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2007), assim como um aumento das células contendo IgG, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos. Os linfócitos T também se encontram aumentados intraepitelialemente (German *et al.*, 2001).

Este predomínio de linfócitos T ocorre na maioria dos casos de IBD, onde há uma desregulação da imunidade normal do intestino, levando a diferenças no número de células, localização e função. Além disso, a lâmina própria e o epitélio também ficam eles próprios infiltrados por linfócitos T, excedendo a população intraepitelial normal (Cave, 2003). Resultados diferentes foram obtidos num estudo levado a cabo em 11 cães que sofriam de LPE, onde se verificou que os linfócitos T e células contendo IgG na lâmina própria estavam em menor quantidade que nos controlos saudáveis (Jergens, Moore, Kaiser, Haynes & Kinyon, 1996).

Nos casos de enterite ou colite linfoplasmocítica (LPC) também se encontram linfócitos B na

lâmina própria com os plasmócitos a estenderem-se até às vilosidades (German *et al.* 2001; Jergens *et al.*, 1999a; Stonehewer *et al.*, 1998). As células contendo IgA, IgG e linfócitos T estavam aumentadas na mucosa colónica afectada (Jergens *et al.*, 1999a; Stonehewer *et al.*, 1998). Outros infiltrados podem ser observados e incluem eosinófilos, mastócitos, macrófagos e ocasionalmente neutrófilos (Jergens, Moore, Haynes & Miles, 1992; German *et al.*, 2001).

Em animais com IBD a resposta Th1 foi evidenciada por avaliação da expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) citocínico e foi demonstrada uma sobrerregulação da IL-2 e TNF- α na mucosa colónica de cães com LPC. Os níveis das interleucinas imunossupressoras IL-10 e TGF- β não se encontravam significativamente alterados. No entanto, não se pode excluir a hipótese de uma das etiologias da IBD ser a baixa produção ou função destas citocinas (Ridyard, Nuttall, Else, Simpson & Miller, 2002).

Num estudo realizado com 16 Pastores Alemães houve uma sobrerregulação de IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IL-5 e TGF- β na mucosa duodenal. A sobrerregulação do TGF- β foi justificada como uma tentativa de tentar suprimir a resposta inflamatória em curso. Assim, os animais nesta experiência parecem ter tido uma resposta imunitária tanto Th1 como Th2, isto é, um padrão citocínico misto (German, Helps, Hall & Day, 2000b).

Fujiwara *et al.* (2002) descrevem que a expressão do mRNA da IL-6 em cães com IBD estava aumentada na mucosa duodenal, enquanto que os níveis de mRNA do IFN- γ e TGF- β estavam diminuídos em relação aos grupos de controlo. Estes dados indicam que a expressão de mRNA citocínico pró-inflamatório estava aumentado e a resposta era tendencialmente mais Th2 que Th1 nos cães com IBD de intestino delgado.

Aceita-se agora que as respostas dos perfis de citocinas variem entre os diferentes estadios da doença. As diferenças entre grupos podem reflectir esta situação ou também podem ser devidas às diferentes raças utilizadas (German *et al.*, 2000b). Por exemplo, no estudo de Ridyard *et al.* (2002) a amostra não era só constituída por Pastores Alemães, ao contrário do de German *et al.* (2000b). Tem vindo a ser sugerido que o Pastor Alemão poderá ter propensão a aumentar a resposta imunitária, o que pode ser um factor de predisposição às doenças intestinais (German *et al.*, 2000b; Peters, Helps, Calvert, Hall & Day, 2005). Estes resultados mostram um aumento da resposta imunitária sem haver deficiência de produção de uma ou mais citocinas, o que implica que a IBD pode ser uma manifestação duma resposta imunitária desregulada à microbiota luminal (German *et al.*, 2000a).

A IgA é a imunoglobulina mais produzida no intestino normal, encontrando-se aumentada na IBD. Um acontecimento comum é o aumento das IgG na lâmina própria (Gunawardana, Jergens, Ahrens & Niyo, 1997; German *et al.*, 2001), suportando a teoria de resposta Th1 (Ridyard *et al.*, 2002). Contudo, o artigo realizado por Jergens *et al.* (1996) contraria este padrão, dizendo que havia uma baixa quantidade de células contendo IgG na lâmina própria das vilosidades quando comparada com a de cães saudáveis. É possível que estes casos não sejam representativos da maioria dos casos de IBD linfoplasmocítica (Cave, 2003).

Num estudo efectuado em cães com IBD observou-se um aumento de células contendo IgE. No entanto, não foi possível esclarecer se a hipersensibilidade representava a causa ou o efeito, ou ainda, se a expressão das IgE representava um subgrupo de IBD (Locher *et al.*, 2001).

Recentemente, Dandrieux *et al.* (2008) fizeram uma avaliação para determinar se a apoptose dos linfócitos intestinais é mais comum em cães saudáveis do que nos com IBD. A partir deste estudo, verificou-se que a apoptose é maior nos animais saudáveis e que mesmo após tratamento dos animais com IBD, esta não retorna à normalidade.

Foi agora definitivamente provado que a activação do NFκB está sobrerregulada na IBD e que, após tratamento, o número de células positivamente marcadas diminui (Luckschander *et al.*, 2009). A indução do NFκB leva a uma perda de tolerância da célula T, aumento do tráfego de leucócitos, apoptose epitelial e aumento da permeabilidade (Cave, 2003).

Outra classe de factores de transcrição que pode ter um papel importante na imunopatogénese da IBD é o *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) (Cave, 2003). Existe uma abundância de mRNA de PPARα no duodeno e cólon de cães com esta doença. No homem o PPARα está envolvido no controlo da inflamação, resultando numa acumulação de células inflamatórias e libertação de mediadores que induzem a expressão do PPARα (Greger, Gropp, Morel, Sauter & Blum, 2006). O conhecimento dos PPAR em cães e gatos ainda é reduzido (Cave, 2003).

Tem-se posto a hipótese da IBD estar associada a um aumento do óxido nítrico no lúmen do intestino grosso. A média da concentração de nitrito foi sete vezes maior em cães com IBD do que em cães saudáveis (Gunawardana *et al.*, 1997). O papel do óxido nítrico na IBD não está claro, contudo ele parece agravar a inflamação crónica quando produzido em grandes quantidades (Gunawardana *et al.*, 1997). Não foi possível obter uma correlação entre a gravidade da IBD e o aumento dos níveis de IgG e nitrito, nem correlacionar o aumento do nível de IgG com o de nitrito (Gunawardana *et al.*, 1997).

Em suma, do actualmente conhecido da imunopatologia da IBD, pode ser constatado que o factor chave para o desenvolvimento de inflamação crónica é uma desregulação da resposta imunitária da mucosa normal, ou seja, a perda de tolerância, presumivelmente contra antigénios dietéticos ou da microbiota luminais (German *et al.*, 2003a; Cave, 2003). Este acontecimento leva geralmente ao aumento dos linfócitos T CD4+, plasmócitos contendo IgA e IgG, que estão dispostos ao longo das vilosidades e criptas e no próprio epitélio. As citocinas secretadas e outras células podem ser quimiotáticas para outros leucócitos, incluindo eosinófilos e mastócitos (Cave, 2003). Os linfócitos T CD4+ e as citocinas por elas secretadas têm um papel chave no desenvolvimento da IBD. Na maioria das espécies podem ser separadas em pró-inflamatórias Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ e TNF α), Th2 (IL-4 e IL-6) e imunorreguladoras (IL-10 e TGF- β) (Peters *et al.*, 2005). Até ao momento ainda não se pode afirmar qual a tendência na resposta (Cave, 2003).

Três cenários parecem possíveis em modelos animais: linfócitos T efectores e reguladores equilibrados numa inflamação controlada, linfócitos T efectores hiperactivos que resultam em inflamação e doença, e ausência de linfócitos T reguladores resultando em inflamação descontrolada e grave (Isaacs, Lewis, Sandborn, Sands & Targan, 2005; Dandrieux *et al.*, 2008).

Por tudo isto, pode afirmar-se, que não se trata de um acontecimento monocausal, mas de um encontro de diferentes factores cooperativos que, juntos, exercem efeitos na imunopatogénese da IBD (Zentek *et al.*, 2007a).

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A IBD é a doença mais comumente diagnosticada em cães com vômito e diarreia crónicos (Guilford, 1996; Locher *et al.*, 2001), mas a sua verdadeira incidência é desconhecida (German, 2006). Os primeiros e mais comuns sinais que os pacientes apresentam sugestivos de IBD, são a diarreia crónica com mais de três semanas de duração, acompanhada, ou não, de vômito (Jacobs, Collins-Kelly, Lappin & Tyler, 1990; Jergens *et al.*, 1992; Münster, 1995; Tams, 2003a; Kleinschmidt, Meneses, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2006).

A IBD pode ter um carácter evolutivo com a diarreia a preceder o vômito ou surgir como uma doença cíclica com episódios de diarreia/vômito que desaparecem espontaneamente, voltando depois a surgir (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c; Tams, 2003a). Um episódio de stress ou uma alteração dietética podem precipitar o aparecimento dos sintomas (Münster, 1995; Hall & German, 2005). É útil em termos de diagnóstico e de tratamento, diferenciar entre diarreia de intestino grosso e de delgado e se esta é crónica persistente ou intermitente (Chandler, 2002c;

Fogle & Bissett, 2007). A diarreia de intestino delgado caracteriza-se por uma grande quantidade de fezes moles ou aquosas. Pode haver esteatorreia e melena nos casos mais graves acompanhadas de perda de peso e apatia (Chandler, 2002c). No caso do intestino grosso, as fezes são moles e viscosas devido ao conteúdo em muco e podem apresentar raios de sangue que normalmente passam despercebidos ao proprietário (Tams, 2003b). A diarreia também pode ter sinais tanto de intestino delgado como de grosso, indicando que ambos poderão estar afectados, sendo esta situação a mais frequente no cão, dado que ao contrário dos humanos, a doença é normalmente difusa (Steiner, 2005).

O vômito pode ser constituído por biliar ou muco ou ter alimentos não digeridos ou parcialmente digeridos (Tams, 2003a; Sturgess, 2005). A presença de sangue no vômito e na diarreia indica algum grau de gravidade e normalmente está associada a infiltrados eosinofílicos (Hall & German, 2005) ou a ulceração/erosão gastrointestinais (Tams, 2003b). O vômito também pode estar presente em casos em que só o intestino grosso está afectado (Chandler, 2002b).

A idade e a raça do cão são importantes, dado que a IBD se manifesta mais em cães de meia-idade (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c) e parece haver alguma associação a raças puras sem aparente pré-disposição de género (Hall & German, 2005).

O apetite do animal pode estar diminuído, normal ou aumentado, não tendo por isso grande valor diagnóstico (Tams, 2003a; Sturgess, 2005). O passado dietético dos últimos seis meses tem muita relevância, nomeadamente se houve ingestão de algum alimento que sugira intolerância alimentar, se o proprietário oferece algum complemento como biscoitos ou restos, se o animal teve acesso a outras fontes de alimento como lixo, se por acaso esteve em contacto com algum tóxico e se estes episódios são recorrentes ou se se arrastam há algumas semanas (Chandler, 2002c; Sturgess, 2005).

Quanto à perda de peso, ela sugere um balanço calórico negativo, que poderá dever-se a má digestão/má absorção que acompanha a diarreia crónica. No caso de só estar afectado o intestino grosso, raramente há perda de peso e inapetência. A presença destes sintomas indica que o quadro clínico é grave (Tams, 2003b).

Suspeita-se que possa haver dor pós-prandial como único sinal associado a IBD (Dossin & Henroteaux, 2004; Hall & German, 2005). Há quem defenda que possa ocorrer IBD sem que os sinais gastrointestinais estejam presentes (Ristic & Stidworthy, 2002).

Nos casos mais graves, a doença está associada a perda de peso, enteropatia com perda de proteína (PLE) com consequente hipoalbuminémia e ascite (Hall & German, 2005; Allenspach, Wieland, Gröne & Gaschen, 2007b; Kobayashi *et al.*, 2007; Zentek *et al.*, 2007a). Segundo Washabau e Holt (2005) inicialmente os sinais clínicos melhoram com terapia

sintomática, mas à medida que o tempo passa, a sua frequência e intensidade aumentam gradualmente, tendendo a tornar-se permanentes.

Ao exame físico a variabilidade de sinais é grande (Tabela 1) e podem observar-se sinais de má nutrição, pelagem em mau estado, fraqueza e febre. À palpação abdominal observa-se espessamento da parede intestinal, ansas intestinais agregadas, massas intestinais, linfadenopatia mesentérica, excesso de gás ou fluído intestinal e dor (Elwood, 1999). O toque rectal também pode fornecer alguma informação sobre as características das fezes e o estado da mucosa (Elwood, 1999). Ocasionalmente pode palpar-se um cólon espessado. Se houver inflamação do recto há dor quando se introduz o termómetro ou se executa a palpação (Chandler, 2002b).

Tabela 1: Sinais clínicos associados à IBD (adaptado de Hall & German, 2005)

Sinais clínicos associados à IBD
Vómito bilioso (pode ter plantas)
Hematemese
Diarreia de intestino delgado
Fezes abundantes
Aquosas
Melena
Ansas intestinais espessadas
Diarreia de intestino grosso
Fezes moles
Hematoquézia
Muco
Aumento da frequência e tenesmo
Desconforto abdominal/dor
Borboríngos e flatulência
Perda de peso
Apetite
Polifagia
Diminuição do apetite/anorexia
Picacismo
Hipoproteinémia/ascite

4. DIAGNÓSTICO

A IBD idiopática é um diagnóstico de exclusão, o que significa que é limitado aos casos em que são encontradas alterações histológicas de inflamação sem causa óbvia (Hall & German, 2005). O diagnóstico baseia-se em três pilares. O primeiro passa pela identificação de sintomas crónicos gastrointestinais, o segundo consiste em descartar outras etiologias que se expressem pelos mesmos sintomas (Tabela 2) e, por último, a demonstração histológica de

inflamação (Zentek *et al.*, 2007a). Este é um processo longo e exaustivo, mas necessário para a obtenção de um diagnóstico. Não existe história clínica, exame físico, sintomatologia, exames imagiológicos ou resultados histológicos que, por si só, permitam efectuar o diagnóstico de IBD (Willard, 2009).

Tabela 2: Principais diagnósticos diferenciais de IBD (adaptado de Tams, 2003a; Hall & German, 2005)

Principais diagnósticos diferenciais de IBD
Giardíase crónica
Bactérias patogénicas – <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>E.coli</i>
Sobrecrescimento bacteriano intestinal (SIBO)
Sensibilidade dietética
Linfangiectasia
Linfoma
Insuficiência pancreática exócrina

O plano de diagnóstico inicia-se pela história clínica completa e pelo exame físico. A partir daí é elaborado o plano de diagnóstico, fundamentado no diagnóstico diferencial. No entanto, o médico veterinário está condicionado às possibilidades financeiras e ao interesse do proprietário, já que o processo de diagnóstico é bastante complexo, demorado e dispendioso. Para o processo de diagnóstico é relevante saber se o animal está vacinado e desparasitado. A desparasitação é especialmente importante para o diagnóstico diferencial de IBD, dado que infecções crónicas por parasitas intestinais, como helmintes ou protozoários, provocam quadros de diarreias crónicas. O ambiente onde o animal reside também pode fornecer pistas, dado que cães que vivem em canis têm maiores probabilidades de parasitismo intestinal (Elwood, 1999; Hall & German, 2005).

É através de biopsia intestinal que se alcança o diagnóstico definitivo. Após o exame físico, a avaliação diagnóstica mínima em cães com sintomatologia gastrointestinal consiste na realização de hemograma, bioquímicas séricas, urianálise, exames fecais (esfregaço ou flutuação) e exame imagiológico (Jergens *et al.*, 2003). Testes adicionais podem ser realizados para excluir as principais causas de IBD (Tabela 3). Só depois se devem considerar os procedimentos invasivos, sobretudo os que necessitem de anestesia geral como é o caso da endoscopia ou laparotomia exploratória com biopsia e colheita de líquido duodenal para análise e cultura bacteriana (Elwood, 1999).

4.1. Exames laboratoriais

4.1.1. Hematologia

Não existe nenhuma alteração sanguínea indicativa de IBD. Contudo, segundo alguns estudos, pode ser observada ocasionalmente neutrofilia com ou sem desvio à esquerda devido à inflamação crónica (Hall & German, 2005). A eosinofilia pode sugerir IBD eosinofílica, mas não é específica desta (Hall, 1999; Münster, 1995). A monocitose e a linfopenia não são incomuns (Jacobs *et al.*, 1990; Münster, 1995; Hall, 1999; Tams, 2003a). O hematócrito pode estar ligeiramente elevado devido à desidratação, tendo sido o parâmetro que se apresentou mais frequentemente alterado (16%) num estudo realizado em 58 cães com IBD (Jergens *et al.*, 1992). Quanto à anemia, esta é normalmente ligeira, normocítica, normocrómica e não-regenerativa, devido à inflamação crónica. Ocasionalmente, pode ser regenerativa devendo neste caso ser investigada a presença de hemorragia gastrointestinal (Hall, 1999; Washabau & Holt, 2005; Zentek *et al.*, 2007a). A perda de sangue intestinal crónica na IBD também pode provocar anemia por deficiência em ferro (Ristic & Stidworthy, 2002).

Podem existir casos raros de trombocitopenia, em que esta não parece estar relacionada com a gravidade da doença e pode persistir mesmo após resolução dos sinais clínicos (Ridgway, Jergens & Niyo, 2001). Craven *et al.* (2004) referem que para a trombocitose ainda não foi estabelecida nenhuma associação causal.

4.1.2. Bioquímica sérica

Estão descritos aumentos ligeiros das enzimas hepáticas, nomeadamente alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FAS) em cães com IBD (Jergens *et al.*, 1992; Hall & German, 2005).

A hipoproteinémia pode ocorrer tanto na IBD como no linfoma, na doença renal ou na doença hepática. Para descartar doença renal e hepática, deve proceder-se à urianálise e à medição dos ácidos biliares séricos (Hall & German, 2005). Na IBD se os níveis de albumina e de globulinas estiverem ambos diminuídos, pode ser indicativo de PLE (Matz & Guilford, 2003). Se concomitantemente houver linfopenia pode indicar a presença de linfangiectasia (Kull, Hess, Craig, Saunders & Washabau, 2001).

A hipoalbuminémia normalmente tem uma causa multifactorial na IBD. Pode ser devida à reduzida ingestão de proteína, à má absorção de nutrientes (Zentek *et al.*, 2007a), à perda de proteína pela diarreia ou à perda de sangue por ulceração do TGI (Jergens *et al.*, 1992; Craven *et al.*, 2004). A hipoalbuminémia pode ser confirmada pela medição do inibidor- α 1 de protease fecal (F α 1-PI) (Zentek *et al.*, 2007a). A diminuição dos níveis séricos de albumina, segundo Craven *et al.* (2004), está associada a um mau desenlace. No entanto, a classificação

histopatológica da IBD em 4 de 7 animais gravemente hipoalbuminêmicos foi avaliada em ligeira a moderada. Na IBD também pode existir hiperglobulinemia como resultado de gamopatia monoclonal (Hall & German, 2005; Washabau & Holt, 2005).

A amilase e a lipase podem surgir aumentadas (Jergens *et al.*, 1992; Chandler, 2002c). A hipocolesterolemia é explicada pela má-absorção que acompanha a doença e é típica de linfagiectasia (Hall, 1999; Zentek *et al.*, 2007a). A hipocalcemia está presente, com alguma frequência, enquanto que a hipocalcemia é rara. Foi descrito o desenvolvimento de hipomagnesiemia por perda gastrointestinal de fluidos pelo vômito e diarreia, que tipicamente contém elevadas concentrações de magnésio (Kimmel, Waddel & Michel, 2000).

O hipoadrenocorticism deve ser investigado em animais que exibam hipercaliemia, hiponatremia e eosinofilia (Steiner, 2005b).

4.1.3. Urianálise

A urianálise tem como finalidade excluir a presença insuficiência renal que, em alguns animais, pode causar diarreia crônica (Steiner, 2005a). Aliada aos valores dos níveis séricos de ureia e creatinina, a análise da densidade urinária permite excluir este diagnóstico diferencial.

A hematologia, a bioquímica sérica e a urianálise pretendem eliminar doenças metabólicas e funcionais, como doenças de origem hepática ou renal, hipoadrenocorticism e hipercalcemia (Zentek, *et al.*, 2007a).

4.2 Eliminação dos principais diagnósticos diferenciais

Uma grande variedade de entidades clínicas como a giardíase crônica, o SIBO, as infecções intestinais por *Campylobacter* ou por *Salmonella*, a alergia alimentar e a linfagiectasia podem resultar em gastroenterites com infiltrados inflamatórios (Jergens *et al.*, 1992). Hall e German (2005) ainda acrescentam a *Escherichia coli* (*E.coli*) e o linfoma, para além das causas idiopáticas de IBD. Para Tams (2003a) à lista de principais diagnósticos diferenciais acima referidos, ainda deve ser acrescentado, o *Clostridium perfringens* e a insuficiência pancreática exócrina (IPE).

Tabela 3: Testes utilizados para excluir outras causas de inflamação intestinal

Teste	Exclusão de	Referência Bibliográfica
Esfregaço directo	<i>Giardia</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	Matz & Guilford, 2003
Flutuação fecal em sulfato de zinco ELISA	<i>Giardia</i>	Decock, Cadiergues, Larcher, Vermot & Franc, 2003; Willard, 2009
Flutuação fecal	<i>Trichuris</i>	Tams, 2003a; Hall & German, 2005
Tratamento empírico – Fenbendazol	<i>Giardia</i> e <i>Trichuris</i>	Hall, 1999; Tams, 2003a
Culturas fecais	<i>Salmonella</i> spp, <i>Campylobacter jejuni</i> e <i>Yersinia enterocolitica</i>	Chandler 2002c; Washabau & Holt, 2005; Cave, Marks, Kass, Melli & Brophy, 2002
Cultura fecal	<i>E.coli</i> e <i>Histoplasma capsulatum</i>	Chandler 2002c; Washabau & Holt, 2005; Sturgess, 2005
Citologia fecal e rectal	Células inflamatórias, <i>Histoplasma capsulatum</i> , bactérias (esporos de <i>C.perfringens</i> e <i>C.jejuni</i>)	Elwood, 1999; Hall & German, 2005
Avaliação da enterotoxina fecal	<i>Clostridium perfringens</i>	Tams, 2003b; Washabau & Holt, 2005
Pesquisa de sangue oculto	Úlcera ou tumor	Hall & German, 2005
Cultura quantitativa		German <i>et al.</i> , 2003b
Medição do folato e cobalamina	SIBO	Matz & Guilford, 2003; Suchodolski & Steiner, 2003
		German, Martin, Papasouliotis & Hall, 1998a;
		Chandler 2002c; Matz & Guilford, 2003
Medição do hidrogénio expirado		Suchodolski & Steiner, 2003; Hall & German, 2005;
Ácidos biliares não conjugados séricos		Melgarejo, Williams, O’Connel, Setchell, 2000; German <i>et al.</i> , 2003b)
Teste de permeabilidade aos açúcares	Permeabilidade intestinal	Steiner, Williams & Moeller, 2000; Matz & Guilford, 2003; Steiner, Williams & Moeller, 2003; Frias, Sankari & Westermarck, 2004; Allenspach <i>et al.</i> , 2006a; Kobayashi <i>et al.</i> , 2007)
ELISA do Fα1-PI	Perda de proteína intestinal	Suchodolski & Steiner, 2003; Tams, 2003a; Hall & German, 2005; Matz & Guilford 2003
TLI		Suchodolski & Steiner, 2003; Matz & Guilford, 2003
cPLI	IPE	Kathrani <i>et al.</i> , 2009
Elastase pancreática fecal canina		Spillman <i>et al.</i> , 2000
Biopsia e análise histopatológica	Neoplasia	Hall & German, 2005
Teste de estimulação com ACTH	Hipoadrenocorticismo	Steiner, 2005b; Sturgess, 2005
Dieta hipoalergénica	Reacções adversas aos alimentos	Jergens, <i>et al.</i> , 1992; Elwood, 1999; Chandler, 2002a; Sherding, 2003; Hall & German, 2005

4.3. Diagnóstico imagiológico

No diagnóstico imagiológico de IBD os exames complementares convencionalmente usados são a radiologia e a endoscopia, mas têm limitações sobretudo em relação à componente funcional da doença, à sua gravidade e ao seu prognóstico (Jergens, 2004). Em conjunto com os outros dados clínicos permitem ao médico veterinário saber se a doença é local ou difusa e se há outros órgãos abdominais afectados, possibilitando a selecção do melhor método de biopsia, isto é via, endoscopia ou cirurgia (Elwood, 1999; Tams, 2003a).

4.3.1. Radiologia

4.3.1.1 Raio-X simples

Na maioria dos casos de IBD o raio-X não tem grande utilidade para o diagnóstico. Por vezes, podem ser observadas ansas intestinais distendidas por fluído ou gás, mas é um dado muito inespecífico (Jergens *et al.*, 1992; Tams, 2003a).

4.3.1.2 Raio-X com contraste

Para o diagnóstico de IBD, o raio-X de contraste raramente tem relevância (Figura 6 e 7). É normalmente utilizado para observar o tempo de esvaziamento intestinal, identificar obstruções, invaginações, massas intraluminais, espessamento da parede ou avaliar com maior detalhe a mucosa (Chandler, 2002c; Gaschen, 2005b; Riedesel, 2007). Como a contenção de custos é geralmente importante, só se realiza raio-X de contraste se os sinais clínicos e a palpação o justificarem. Na IBD as alterações mais frequentemente encontradas são irregularidades difusas da parede dos órgãos do TGI, pequenas alterações da mucosa e segmentos intestinais espessados (Tams, 2003a; Riedesel, 2007). Os estudos de contraste são úteis em clínicas que não tenham ultrassonografia, pois ajudam a definir a localização da lesão permitindo escolher entre endoscopia e biopsia cirúrgica (Riedesel, 2007).

Figura 6: Estudo de trânsito baritado ao minuto 115 (Fotografia original)



Figura 7: Estudo de trânsito baritado ao minuto 175 (Fotografia original)



Os enemas baritados estão aconselhados nos casos em que há diminuição do lúmen que impede a passagem do endoscópio, quando existem limitações à endoscopia que não permitem o exame do cólon e ceco, ou se houver suspeita de lesões murais ou extramurais mas em que a mucosa se encontra normal à endoscopia (Schwarz & Biery, 2007). O animal deve estar em jejum durante 24 a 36 horas e procede-se à limpeza do cólon com catárticos administrados oralmente e enemas com água morna. O bário é administrado através de um cateter com um *cuff* insuflável para que se mantenha dentro cólon. Torna-se quase sempre necessário o recurso à anestesia geral (Schwarz & Biery, 2007).

Considerando a insensibilidade deste método no diagnóstico de doenças que afectam a mucosa do TGI e os custos a ele inerentes, raramente se encontra indicado. A ecografia e o exame metuculoso da mucosa através da endoscopia são os mais úteis no diagnóstico de IBD (Tams, 1999a).

4.3.2. Ultrassonografia

A ultrassonografia além de permitir a avaliação da espessura e da ecogenicidade da parede das diferentes partes do TGI, também possibilita a observação de outros órgãos e a avaliação de alterações do seu parênquima, com especial interesse sobre o fígado e rins nos pacientes com sintomatologia gastrointestinal. O peristaltismo e o conteúdo intestinal também podem ser avaliados através deste meio de diagnóstico. Se for necessário, pode realizar-se a citologia ecoguiada dos linfonodos mesentéricos (Penninck, Smyers, Webster, Rand & Moore, 2003; Hall & German, 2005; Gaschen, 2005b).

É um exame bastante mais útil que o raio-X no diagnóstico de IBD, pois permite diferenciar entre doença focal ou difusa e identificar que parte do TGI se encontra afectada, facilitando a escolha do método de biopsia (Gaschen, 2005b).

À ecografia é possível observar um espessamento difuso da parede intestinal, contudo este dado não permite diferenciar IBD de infecção bacteriana, alergia alimentar, SIBO, PLE ou processos neoplásicos. Como o espessamento da parede gástrica e intestinal são as alterações mais comuns nas inflamações e nas neoplasias intestinais, normalmente é necessária citologia e análise histopatológica dos segmentos afectados para a diferenciação entre ambas (Penninck *et al.*, 2003; Gaschen, 2005b).

São considerados normais os valores para o jejuno de <4,1 milímetros em cães até 20 kg, <4,4 mm em cães entre 20 e 39,9 kg e <4,7 mm para cães com mais de 40 kg. Para o duodeno considera-se normal, valores de <5,1 mm para cães até 20 kg, <5,3 mm para cães entre 20 e 29,9 kg e <6,0 mm para cães com mais de 30 kg (Delaney, O'Brien & Waller, 2003). No caso

do estômago (Figura 8 e 9), considera-se haver espessamento quando a parede tem mais de 5 mm (Gaschen, 2005b).

Figura 8: Estômago sem espessamento e transição em camadas normal (Fotografia original)

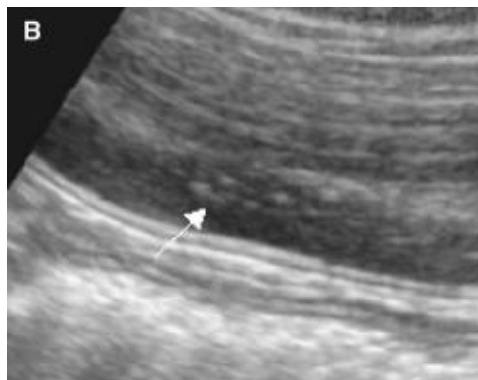


Figura 9: Estômago com espessamento e perda de transição em camadas (Fotografia original)



Segundo um estudo de Penninck e colegas (2003), o espessamento médio encontrado nos tumores intestinais foi de 1.5 centímetros, o que sugere que os tumores tendem a desenvolver espessamentos mais severos do que as enterites não específicas (Penninck *et al.*, 2003; Gaschen, 2005b; Kealy & McAllister, 2005). Num outro estudo, verificou-se que quando a parede do duodeno tinha mais de 6 mm e a do jejuno mais de 4,7 mm indicavam inflamação, mas sem que haja associação com o grau de gravidade histopatológico (Rudorf *et al.*, 2005). Contudo, a medição da parede do intestino não possibilitou o diagnóstico de inflamação intestinal o que pode resultar em casos de IBD falsos negativos. Os autores concluíram que o espessamento intestinal não é um parâmetro nem específico nem sensível para detectar inflamação intestinal (Rudorf *et al.*, 2005). No entanto, noutro estudo foi concluído que a ecogenicidade da mucosa pode ser o melhor parâmetro ecográfico sugestivo de IBD. Observou-se a ocorrência de dois padrões principais: o ponteadado e as estrias hiperecogénicas. O ponteadado hiperecogénico no duodeno e no jejuno foi o mais prevalente na IBD com uma sensibilidade de 69% e uma especificidade de 77% (Figura 10) (Gaschen *et al.*, 2008), contudo o seu significado é desconhecido (Sutherland-Smith, Penninck, Keating & Webster, 2007).

Figura 10: Duodeno de cão com IBD (Adaptado de Gaschen *et al.*, 2008)



Legenda: Seta – ponteado hiperecogénico

Outra observação foi o facto de existir uma associação inicial entre a alteração da ecogenicidade intestinal e o *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index* (CIBDAI – Índice de Actividade da IBD), mas que desapareceu após o tratamento (Gaschen *et al.*, 2008). Efectivamente a verificação directa de inflamação, só pode ser dada pela histopatologia (Zentek *et al.*, 2007a).

A perda de transição em camadas é um excelente factor preditivo para a diferenciação entre tumor e inflamação. Foi demonstrado que os animais que apresentavam perda de transição em camadas, tinham uma probabilidade 50,9 vezes maior de terem um tumor do que uma enterite (Penninck *et al.*, 2003).

A linfadenopatia regional foi reportada tanto em doenças inflamatórias como em neoplasias. Uma linfadenopatia marcada é mais comum em processos neoplásicos, enquanto que os aumentos ligeiros a moderados ocorrem sobretudo nas doenças inflamatórias. No estudo realizado por Penninck *et al.* (2003) os animais com enterites não específicas apresentavam linfonodos com cerca de 1 cm, enquanto que os animais diagnosticados com tumores apresentavam linfonodos com 1.9 cm (Penninck *et al.*, 2003).

Um novo método de avaliação hemodinâmica gastrointestinal através de doppler está actualmente a ser investigado, para o diagnóstico de doenças inflamatórias e alergias alimentares (Gaschen & Kircher, 2007). Verificou-se que as ondas do doppler na artéria mesentérica cranial e celíaca eram diferentes em cães saudáveis e em cães com enteropatias crónicas. Estes apresentavam níveis baixos ou ausência de circulação no início da diástole ao contrário dos cães saudáveis. Durante a digestão também havia uma diminuição da circulação diastólica média quando comparados com cães saudáveis (Gaschen *et al.*, 2005a). Estes dados sugerem que um aumento inadequado do fluxo diastólico pode ser usado para detectar a presença e gravidade da doença intestinal. Esta linha de investigação poderá revestir-se de

grande interesse, para aumentar o conhecimento sobre doenças intestinais em cães conscientes (Gaschen *et al.*, 2005a).

4.3.3. Endoscopia

A endoscopia constitui a ferramenta mais valiosa e menos invasiva para o diagnóstico de doença gástrica e intestinal, permitindo a visualização da mucosa e a colheita de biópsias do estômago, duodeno, cólon e ocasionalmente o íleo (Suchodolski & Steiner, 2003) e a colheita de líquido duodenal para investigação microbiológica (Jergens 1999c; Chandler, 2002b; Cave, 2003; Moore, 2003; Hall & German, 2005). A zona mais difícil de alcançar com o endoscópio é a porção média jejunal, dado que a região proximal do intestino delgado é visualizada por gastroduodenoscopia e o íleo através de endoscopia retrógrada pela válvula ileocecóclica. A mucosa é observada à medida que se progride com o endoscópio para evitar que se interpretem alterações provocadas por este (Jergens & Moore, 1999b).

Em 1993 num estudo levado a cabo por Münster, o autor concluiu que era possível chegar a um diagnóstico definitivo em 53% das gastroscopias, 85% das duodenoscopias e 50% das colonoscopias. Hoje em dia, é possível chegar a um diagnóstico definitivo em mais de 90% das gastroduodenoscopias efectuadas (Guilford, 2005). Além destes valores, segundo Mansell e Willard (2003), as biópsias obtidas por endoscopia eliminam em 95% dos casos a necessidade de biópsias cirúrgicas. Estes resultados traduzem a relevância crescente que a endoscopia assumiu como método complementar de diagnóstico.

4.3.3.1. Gastroduodenoscopia

Na gastroduodenoscopia podem ser utilizados endoscópios pediátricos ou veterinários de 100 cm (Zoran, 2001). Actualmente já existem endoscópios de 140 a 150 cm que alcançam o duodeno descendente mesmo em raças grandes a gigantes (Tams, 1999a). O canal de trabalho deve ter pelo menos 2.5 a 2.8 mm de forma a permitir que as biópsias tenham um tamanho adequado (Zoran, 2001). No entanto, a maioria dos endoscópios pediátricos tem canais de 2.0 a 2.2 mm de diâmetro, o que dificulta a avaliação histopatológica. As melhores pinças de biópsia são as alongadas, fenestradas e serrilhadas lateralmente (Mansell & Willard, 2003).

Como em qualquer procedimento que necessite de anestesia geral, devem realizar-se os exames físico e laboratorial cuidadosos, de forma a avaliar o risco anestésico (Gross, Dodam & Faunt, 2005). O paciente deve ser bem preparado para que a gastroduodenoscopia tenha sucesso. No caso de se tratar duma endoscopia a nível cranial, deve ser realizado um jejum de pelo menos 12 horas, idealmente 24 horas (Moore, 2003; Guilford, 2005). Tams (1999a) e Zoran (2001) utilizam um jejum de sólidos de 12 a 18 horas e de água de 4 horas. Fármacos

como a atropina não estão aconselhados, pois alteram a motilidade, levando a flacidez e a dilatação gástrica. Além disto, tanto estes como os opióides podem aumentar o tônus pilórico dificultando a passagem do endoscópio. A metoclopramida deve ser descontinuada 12 a 18 horas antes da gastroduodenoscopia (Zoran, 2001).

O animal deve ser colocado em decúbito lateral esquerdo (Figura 11), pois quando está sobre o lado direito torna-se mais difícil a passagem do endoscópio até ao piloro (Guilford, 2005).

Figura 11: Preparação do paciente

(Fotografia original)



O estômago (Figura 12, 13 e 14) apresenta uma mucosa macia, rosa claro a avermelhada. Ocasionalmente, aparece ligeiramente manchada com áreas mais escuras intercaladas com outras mais claras (Zoran, 2001; Guilford, 2005). O antro e o piloro (Figura 15) caracterizam-se pela ausência de pregas (Tams, 1999b; Zoran, 2001). A passagem do estômago para o duodeno caracteriza-se por uma mudança de cor, usualmente de creme ou rosa claro no antro e piloro, a rosa avermelhado ou vermelho amarelado no duodeno (Tams, 1999b). A mucosa do duodeno tem um aspecto aveludado e ligeiramente granuloso, devido à presença das vilosidades (Figura 16). Os agregados linfóides ou placas de Peyer são regularmente identificados no duodeno descendente dos cães e situam-se na parede lateral com uma profundidade de 2 a 3 mm (Tams, 1999a; Zoran, 2001). A papila duodenal maior localiza-se na parede medial do duodeno, aproximadamente a 4 ou 5 cm do piloro (Figura 17). Todas as áreas devem ser cuidadosamente avaliadas (Tams, 1999b).

Figura 12: Visualização da *incisura angularis* no estômago (Fotografia original)



Figura 13: Visualização do corpo do estômago (Fotografia original)

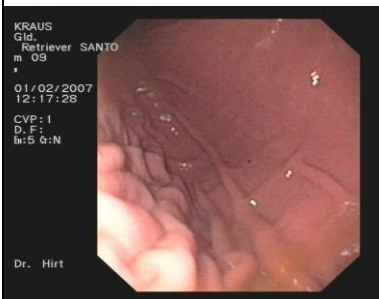


Figura 14: Visualização do cárdia (Fotografia original)

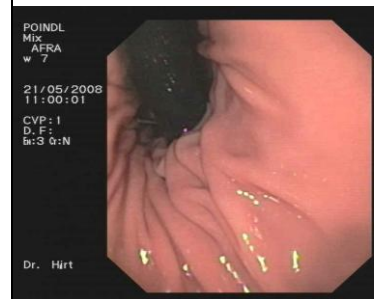


Figura 15: Visualização do piloro (Fotografia original)



Figura 16: Vista luminal do duodeno normal (Fotografia original)

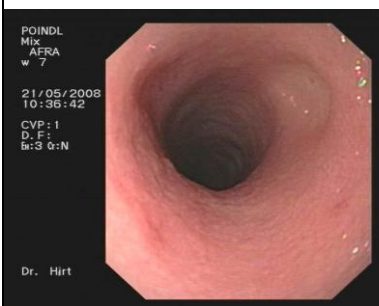


Figura 17: Papila duodenal (Fotografia original)



As alterações mais comuns quando se realiza uma endoscopia são o espessamento e o pregueamento da mucosa, eritema, hiperémia, presença de muco, aumento da friabilidade e do aspecto granuloso (Jergens *et al.*, 1992; Jergens & Moore, 1999b; Hall & German, 2005). Todos estes sinais são consistentes com inflamação ou neoplasia e, segundo Guilford (2005), os dois últimos estão comumente associados a IBD. A aparência da mucosa na IBD varia de normal a eritematoso com vários graus de irregularidade. Pode apresentar erosões, estar mais friável e sangrar ao toque (Tams, 2003a). Estas pequenas hemorragias não são normalmente motivo de preocupação (Tams, 1999a). Durante a endoscopia pode visualizar-se um exsudado cor de leite que é compatível com linfangiectasia e por vezes, também podem ser encontrados parasitas intestinais (Hall & German, 2005).

4.3.3.2. Colonoscopia

A colonoscopia está indicada nos pacientes com diarreia de intestino grosso que não cede a alteração dietética, terapêutica médica e que após exames não invasivos, como pesquisa de parasitas, exames bacterianos, citologia esfoliativa, ultrassonografia e radiografia não se chegou a um diagnóstico (Ritcher, 2005; Washabau & Holt, 2005).

A utilização de um endoscópio flexível permite uma melhor visualização, contudo, o uso de um endoscópio rígido é mais barato e mais rápido, ao mesmo tempo que permite obter melhores amostras de tecido e identificar a maioria das lesões, incluindo as da submucosa (Willard, 2009). A vantagem da utilização de uma técnica flexível é o facto de permitir o exame de todo o cólon, ceco e íleo (Willard, 1999).

A mucosa colónica normal é cor-de-rosa, macia, brilhante e fina, permitindo que se notem os vasos da submucosa, ao contrário do que acontece no estômago e no intestino delgado. Não deve sangrar quando tocada pelo endoscópio. Sempre que possível deve visualizar-se o cólon ascendente, a válvula ileocecal (Figura 18) e o íleo distal. Pequenos nódulos podem ser observadas na zona do recto, correspondentes aos folículos linfóides. A biopsia deve ser realizada a nível do tecido saudável, do afectado e na transição entre eles. Quando o intestino grosso não exhibe grandes alterações, devem ser obtidas 3 a 5 amostras de cada zona (Washabau & Holt, 2005). Quando estiver presente uma lesão óbvia (Figura 19), as biopsias daí retiradas devem ser colocadas em formalina numa cassete diferente, separadas das outras amostras do cólon (Chandler, 2002b). Deve evitar-se colher amostras de tecido sobre os folículos linfóides, pois estas irão apresentar-se infiltradas por uma população heterogénea de linfócitos (Roth, Walton, Leib & Burrows, 1990b).

Figura 18: Visualização da válvula ileal (Fotografia original)

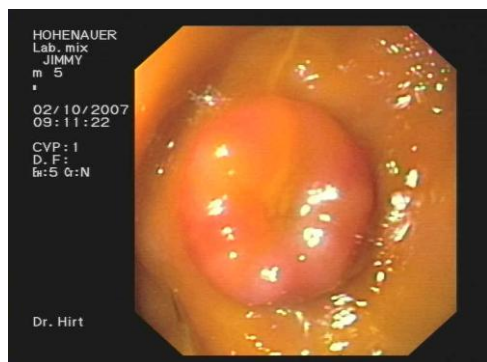


Figura 19: Visualização luminal do cólon espessado e com relevo irregular (Fotografia original)



Se a avaliação das biopsias por endoscopia for inconclusiva, pode haver necessidade de se repetir o procedimento. Deve ser realizado após duas a quatro semanas ou mesmo por meio de laparotomia (Tams, 2003a).

4.3.3.3. Complicações

As complicações associadas à endoscopia são raras. Está descrita a perfuração gastrointestinal, especialmente nas úlceras gástricas ou quando é exercida demasiada pressão

pelo operador, a laceração de grandes vasos sanguíneos, a diminuição do retorno venoso, a hipoxia, a bradicárdia pela excessiva distensão do estômago, a torção gástrica e a hemorragia excessiva da mucosa (Tams, 1999b; Zoran, 2001; Moore, 2003).

A perfuração também é a principal complicação a nível do intestino grosso. Contudo, com uma boa técnica e o uso de um endoscópio flexível, esse risco é mínimo no cão. A colonoscopia não deve ser utilizada para obter amostras profundas de lesões situadas no cólon proximal. Nestas circunstâncias deve preferir-se a laparotomia (Tams, 2003a). O lúmen deve ser sempre visualizado à medida que o endoscópio progride de modo a prevenir perfurações e um bom exame da mucosa (Willard, 1999).

4.3.3.4. Vantagens e limitações

As principais vantagens da endoscopia em relação à laparotomia (Tabela 4) são o facto do paciente não necessitar de internamento (Willard, 1999) e poder ser realizada em pacientes hipoalbuminémicos (Tams, 1999a; Zentek *et al.*, 2007a). As limitações da endoscopia residem no facto de só se poder colher amostras superficiais e das regiões proximais e distais do TGI (Cave, 2003; Jergens & Moore, 1999b; Hall & German, 2005). Consequentemente, as lesões podem não ser detectadas, levando a uma subestimativa da gravidade da doença ou a um diagnóstico incorrecto. Por isso, em alguns casos, pode ser necessária laparotomia exploratória (Keats, Weeren, Greenlee, Evans & Minihan, 2004).

Tabela 4: Vantagens e desvantagens da endoscopia e laparotomia (adaptado de Hall, 1999; Mansell & Willard, 2003; Sturgess, 2005)

	Vantagens	Desvantagens
Endoscopia	Minimamente invasiva Visualizar e realizar biopsia de lesões focais Múltiplas biopsias Reacções adversas mínimas Começar os corticóides mais cedo Tempo de anestesia curto e rápida recuperação Usualmente diagnóstica	Necessita de anestesia geral Nem todo o intestino está acessível Biopsias pequenas, superficiais e comprimidas Equipamento caro Tecnicamente exigente Não permite visualizar lesões da serosa
Laparotomia	Fazer biopsia de vários locais Amostras abrangendo todas as camadas Inspeccionar outros órgãos Potencial para cirurgia correctiva	Requer anestesia geral Risco cirúrgico Mais cara que a endoscopia Convalescença Atraso no começo dos esteróides Não garante uma amostra representativa

4.4. Laparotomia exploratória

A laparotomia exploratória tem a vantagem de permitir alcançar zonas do intestino como o jejuno e o íleo, que com o endoscópio não é possível. Para além da avaliação de todo o intestino, é ainda possível observar todos os outros órgãos da cavidade abdominal. A biopsia deve incidir tanto em áreas com aspecto normal como nas que apresentam alterações (Tams, 2003a). As biopsias obtidas cirurgicamente são de maiores dimensões, contudo são menos numerosas, pelo que têm uma maior probabilidade de falhar a lesão. Este risco é elevado uma vez que não existem lesões macroscópicas específicas, ou seja, na maioria dos pacientes o intestino tem um aspecto normal (Sturgess, 2005).

A laparotomia encontra-se indicada quando se detectam lesões à palpação, na endoscopia, na radiografia ou na ultrassonografia, em situações em que haja a necessidade de se obter uma amostra de todas as camadas, ou quando se suspeita de doença extraintestinal concomitante ou de patologia intestinal focal. A laparotomia também possibilita a recolha de líquido duodenal (Sturgess, 1999). Em casos de hipoproteinémia grave, este método está contra-indicado.

Devem ser colhidas três amostras compreendendo toda a espessura do duodeno, jejuno e íleo. Também se deve proceder à biopsia do linfonodo mesentérico se houver linfadenopatia (Tams, 2003a). Normalmente a recolha das biopsias é realizada por uma incisão na zona intestinal antimesentérica. A biopsia por meio do *punch Keyes*, normalmente utilizado nas biopsias de pele, mostrou ser rápida e segura, não interferindo com a qualidade do tecido obtido (Keats *et al.*, 2004).

Algumas biopsias cirúrgicas podem ser tão pouco diagnósticas como as obtidas por endoscopia. Para melhorar a sua qualidade, o cirurgião deve garantir que é retirada igual espessura da mucosa e da muscular. Foi demonstrado num estudo que as biopsias cirúrgicas permitiam em 94% das vezes obter um diagnóstico definitivo. No entanto, neste trabalho não foram feitas comparações entre a biopsia cirúrgica e a endoscópica. É muito importante a inclusão na amostra de tecidos mais profundos que a submucosa, especialmente no caso de linfoma intestinal (Kleinschmidt, Meneses, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2006).

4.5. Biopsia

Nos cães com diarreia crónica, o diagnóstico definitivo depende do exame histopatológico do tecido intestinal biopsado, colhido por endoscopia ou laparotomia (Hall & German, 2005). No caso da gastrite como esta pode ser localizada, as biopsias devem ser sempre realizadas através da observação da mucosa. No entanto como a maioria das IBD são enterites, a biopsia do duodeno é geralmente mais importante do que a do estômago (Willard, 2009). O cólon

como tem uma mucosa mais fina torna-se mais fácil a obtenção de amostras de boa qualidade, contendo a submucosa (Mansell & Willard, 2003).

O material utilizado para a realização de biopsias consiste no fórceps serrilhado ou do tipo baioneta (*bayonet-type*), que permitem a obtenção de boas amostras (Zoran, 2001). Dado o pequeno tamanho, entre 2 a 3 mm, do tecido biopsado, torna-se necessário utilizar material bem afiado e uma boa técnica para se conseguirem amostras de tamanho suficiente para a realização do diagnóstico (Matz, 2005). A melhor técnica para se obterem boas amostras, consiste no avanço do fórceps directamente em direcção à mucosa num ângulo de 45° a 90°. Uma abordagem paralela leva a que o fórceps tenha tendência a deslizar pela parede. O fechar do fórceps não deve ser demasiado abrupto (Zoran, 2001; Guilford, 2005).

Para que a histopatologia seja conclusiva, as amostras não devem ser demasiado pequenas (Tams, 1999a). Uma boa amostra deve ter um tamanho razoável com um número de vilosidades ou de glândulas gástricas suficientes e a lâmina própria e o tecido da submucosa encontrarem-se numa orientação correcta. Uma vez que a submucosa tem um brilho mais claro, é possível saber se esta foi biopsada (Zoran, 2001). Mansell e Willard (2003) consideram que uma biopsia de excelente qualidade deve ter um aspecto pálido, preferivelmente branco, consistência firme e ocupando todo o fórceps.

Os locais onde se faz a biópsia no caso da endoscopia gastrointestinal são no estômago, o antro, o fundo, o corpo, a curvatura menor, a curvatura maior e o cárdia e no intestino delgado, o duodeno e o jejuno, este último apenas em cães pequenos. A melhor zona no estômago para a obtenção de amostras é a das pregas do corpo. Caracteriza-se por áreas elevadas que são facilmente alcançadas pelo fórceps. As amostras de estômago normalmente são obtidas após a duodenoscopia (Tams, 1999b; Zoran, 2001). As lesões erosivas devem ser biopsadas directamente, enquanto que as úlceras devem ser cuidadosamente biopsadas no centro, na margem e na interface com o tecido adjacente (Jergens *et al.*, 1992; Tams, 1999b). É útil obter mais do que uma amostra de um local, de modo a aumentar a profundidade desta. Isto é particularmente importante quando se biopsia massas em que haja reacção inflamatória ao seu redor (Guilford, 2005). As biopsias devem ser colhidas de mais do que um local e também de zonas que não apresentem grandes alterações (Tams, 1999a; Matz, 2005). Segundo Zoran (2001), o número de amostras ideal situa-se entre 8 a 10 do estômago e 6 a 8 do duodeno.

No caso da colonoscopia devem obter-se 4 amostras do cólon ascendente, transversal e descendente (Matz, 2005). As biopsias obtidas por endoscopia rígida permitem um diagnóstico adequado das lesões infiltrativas do cólon em 90 a 95% dos casos (Mansell & Willard, 2003).

Apesar da maioria das lesões do TGI ser difusa nos cães, tem vindo a ser provado que a gravidade da inflamação varia entre os diferentes locais do intestino na IBD. Consequentemente, as biopsias do estômago, do duodeno e do cólon podem não ser representativas da doença (Moore, 2003).

As biopsias são retiradas do fórceps com o auxílio de uma agulha de 22 a 25 *gauge*, colocadas numa cassete em tampão de formalina a 10% para subsequente análise histopatológica (Tams, 1999a; Hall & German, 2005; Matz, 2005; Valentine, 2005). As amostras não devem ser deixadas a secar ao ar, pois o material é muito frágil e sujeito a artefactos. O número de biopsias de cada local deve ser colocado no relatório a enviar ao histopatologista e as amostras do estômago, duodeno, íleo e cólon colocadas em recipientes diferentes (Tams, 1999a).

Após as amostras serem rotineiramente fixadas com formalina a 10% são coradas com hematoxilina-eosina (HE) (Jacobs, *et al.*, 1990; Jergens *et al.*, 1992; Jergens & Moore, 1999b; Willard *et al.*, 2002; German *et al.*, 2003a; Day, *et al.*, 2008).

4.6. Exame citológico

O exame citológico é um método simples, rápido e pouco invasivo (Jergens, Andreasen, Hagemoser, Ridgway & Campbell, 1998a) que pode indicar antes de se conhecer o resultado da histopatologia qual o tipo celular predominante (Zoran, 2001).

Pode ser realizado por escovagem ou por aposição durante a endoscopia. Uma escova descartável é colocada no canal de instrumentos do endoscópio e escova-se vigorosamente a área seleccionada até sangrar um pouco. A amostra obtida é rodada gentilmente sobre uma lâmina. É defendido por alguns autores que este método permite obter uma amostra mais ampla do que a biopsia (Matz, 2005), e que a técnica de escovagem é útil na detecção de infiltrados celulares na lâmina própria (Jergens *et al.*, 1998a; Zoran, 2001).

No caso da citologia por aposição, após ser retirada uma amostra do órgão fazem-se múltiplas impressões desta numa lâmina (Matz, 2005). Assim que as lâminas estejam secas pode utilizar-se Diff-Quik como corante e examinar-se imediatamente ou enviar para análise citopatológica (Jergens & Moore, 1999b; Zoran, 2001).

Foi realizado um estudo em 85 cães com o objectivo de comparar os resultados obtidos através do exame citológico e histopatológico do estômago, intestino delgado e cólon. O diagnóstico citológico foi comparado com o histopatológico. A precisão do diagnóstico por citologia foi elevada nos três órgãos. Na maioria dos casos, a sensibilidade e especificidade foram superiores a 90%. Ainda neste trabalho, a citologia esfoliativa mostrou ser superior à técnica por toque em 84% dos casos. Os autores concluíram que este método é um valioso

complemento do exame histológico no diagnóstico de doenças do TGI do cão (Jergens *et al.*, 1998a).

4.7. Exame histopatológico

O exame histológico constitui o *gold standard* no diagnóstico de IBD (Jergens, 2004; Münster, Hörauf & Bilzer, 2006). Contudo, existe pouca informação sobre o aspecto do intestino normal, sendo a informação obtida condicionada pela qualidade das amostras da biopsia (Hall, 1999). Critérios uniformes e objectivos sobre os aspectos lesionais da IBD, ainda não foram globalmente utilizados (Jergens, 2004), apesar de actualmente estar em curso uma tentativa de caracterização da doença em relação à natureza e gravidade da inflamação da mucosa, assim como às alterações morfológicas associadas (Day *et al.*, 2008). Cabe ao patologista avaliar as lesões e decidir se estas são ou não compatíveis com doença inflamatória (Sturgess, 2005).

4.7.1. Graus de classificação histológica

O sistema de classificação histológica mais utilizado na literatura é o preconizado por Jergens *et al.* (1992). Os graus considerados são o ligeiro (grau 1) em que não há alterações estruturais ou imaturidade epitelial, o moderado (grau 2) quando os infiltrados celulares se acompanham de imaturidade epitelial e/ou necrose epitelial solitária, e o grave (grau 3) quando as lesões apresentam necrose epitelial multifocal ou distorção arquitectónica com imaturidade epitelial (Jergens *et al.*, 1992).

4.7.2. Tipos de infiltrados

O tipo de células inflamatórias predominante é responsável pela classificação *standard* em gastroenterocolite linfoplasmocítica, eosinofílica, supurativa ou granulomatosa (Jergens *et al.*, 2003). Os infiltrados da lâmina própria na IBD podem ser constituídos por um ou mais tipos celulares. Frequentemente predomina um (eosinofílica) ou dois tipos (linfoplasmocítica). Ocasionalmente o tipo de infiltrado pode variar entre as diferentes regiões do TGI (Hall, 1999).

4.7.3. Outras alterações histológicas

Na IBD as vilosidades podem encontrar-se normais, em forma de “dedo”, moderada a gravemente atróficas e ocasionalmente fundidas. O epitélio pode estar relativamente normal, apresentar metaplasia mucóide ou ser baixo colunar a cubóide, com a bordadura em escova indistinguível. Os linfócitos intraepiteliais parecem ser um dado comum. As criptas podem

estar hipertróficas ou terem várias células caliciformes. Ainda pode haver edema da lâmina própria ou dilatação dos vasos linfáticos, sugerindo linfangiectasia secundária (Brown, Baker & Barker, 2007). Segundo Cave (2003) nenhuma destas alterações é específica de IBD, no entanto a sua presença sugere um aumento da celularidade intestinal. A alteração no número de células e nas suas proporções deve ser avaliado cuidadosamente (Cave, 2003). As alterações epiteliais e da lâmina própria têm vindo a ganhar uma importância crescente, quando avaliado o aumento da celularidade leucocitária na IBD. Por isso, os sistemas de classificação mais recentemente criados têm tido em conta não só o aumento na população de leucócitos como também as alterações associadas (Brown *et al.*, 2007). As alterações epiteliais são as mais fiáveis para o diagnóstico, mas são as menos comuns. Por esta razão, o critério mais utilizado é o aumento do número de leucócitos na lâmina própria (Yamasaki, Suematsu & Takahashi, 1996; Brown *et al.*, 2007). Esta situação deve-se ao facto de muitas biopsias não terem outras alterações e haver uma grande pressão sobre os patologistas para que se estabeleça um diagnóstico (Brown *et al.*, 2007). É defendido que uma infiltração de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos ou eosinófilos mais larga do que quatro células de espessura deve ser considerada como uma alteração (Brown *et al.*, 2007). Alguns autores são da opinião que o patologista não deve assumir IBD como diagnóstico, mas descrever as alterações na amostra enviada e apenas referir que são compatíveis com IBD (Brown *et al.*, 2007).

4.7.4. Limitações

A caracterização das amostras colhidas é uma componente cada vez mais importante no diagnóstico e manejo da IBD. A falta de critérios *standard* que definam as alterações morfológicas e inflamatórias, dificulta e chega mesmo a impossibilitar a comparação de estudos ou a sua realização tanto retrospectiva como prospectivamente. Por isso, o *World Small Animal Veterinary Association* criou o *Gastrointestinal Standardization Group* com o fim de desenvolver critérios histopatológicos e endoscópicos que venham a ser aceites universalmente (Day, *et al.*, 2008). Este grupo está presentemente a elaborar um estudo sobre a aplicação deste sistema e em breve serão conhecidos os resultados. A aceitação geral dos critérios será especialmente importante para a comparação entre diferentes estudos (Schreiner, Gaschen, Gröne, Sauter & Allenspach, 2008).

Para além da ausência de parâmetros *standard* que levam à interpretação subjectiva das amostras, existem ainda restrições técnicas em relação ao tamanho da amostra, erros de processamento ou aparecimento de artefactos (Jergens & Moore 1999b; Willard, Lovering, Cohen & Weeks, 2001b; Willard *et al.*, 2002).

Um estudo recente mostrou que a interpretação de 14 lâminas do TGI coradas com HE e colhidas tanto de animais saudáveis como doentes, variava muito com o patologista. As principais variações ocorreram a nível do íleo, já que em nenhum caso houve concordância, ao contrário do duodeno, onde se registou maior acordo (Willard *et al.*, 2002). A concordância entre patologistas é fraca e a diferenciação entre normalidade, IBD e linfoma é difícil. Neste estudo também foi constatado que é essencial enviar a localização a partir da qual foram retiradas as amostras, pois a concentração da população celular varia nas diferentes regiões do TGI (Willard *et al.*, 2002).

A qualidade das amostras obtidas é determinante para uma boa identificação das lesões. As amostras melhor classificadas foram as correctamente orientadas, isto é com as vilosidades para cima aquando da colocação na cassete com esponja, as processadas durante mais tempo e as que foram enviadas em maior número. Devido ao carácter multifocal e não uniforme da IBD é importante retirar várias amostras de cada órgão (6 a 8) ou pelo menos uma cirúrgica de cada segmento de intestino. Não é raro que as lesões estejam presentes em menos de metade das amostras submetidas (Willard *et al.*, 2002).

Uma maneira de aumentar a precisão na interpretação, é manter uma constante comunicação entre o clínico e o patologista (Cave, 2003), de modo a assegurar um correcto diagnóstico (Mansell & Willard, 2003). É necessário conhecer a gravidade da doença, porque em alguns casos o patologista pode classificar a amostra com um determinado grau que não corresponde ao quadro clínico. Daí que a colaboração contínua entre clínicos e patologistas seja essencial se se quiser desenvolver um critério consistente de interpretação (Roth, Leib, Davenport & Monroe, 1990b; Tams, 2003a). Há uma forte tendência para os clínicos assumirem que as biopsias endoscópicas ou cirúrgicas são diagnósticas (Mansell & Willard, 2003). O clínico deve enviar sempre a história detalhada, informar o patologista do que procura e não ter expectativas irrealistas sobre a informação que vai obter da histopatologia. Deve escolher-se um histopatologista com o qual existe uma relação de confiança para se poder discutir em caso de dúvida (Mansell & Willard, 2003). Para que o diagnóstico histopatológico permita estabelecer um prognóstico e dar directivas em relação às decisões terapêuticas, são necessários mais estudos (Cave, 2003).

5. SÍNDROMES CLÍNICOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CRÓNICA

5.1. Infiltração Linfoplasmocítica

O infiltrado linfoplasmocítico é o mais frequentemente encontrado no TGI do cão com IBD (German, 2009). Caracteriza-se por uma infiltração difusa de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria que pode estender-se até à submucosa e muscular, associada a modificações na arquitetura da mucosa (Parnell, 2009).

Segundo alguns autores, a LPE é a forma de IBD mais comumente encontrada no cão (Jacobs *et al.*, 1990; Jergens *et al.*, 1992; Guilford, 1996; Tams, 2003a; Craven, *et al.*, 2004; Willard, 2009), enquanto que para outros é a LPC (Guilford, 1996; Zentek, 2007a). A diarreia de intestino delgado é o sinal mais frequente, no entanto podem ocorrer quadros clínicos apenas com perda de peso e fezes normais (Willard, 2009). Pensa-se que o vômito nestes cães seja devido à presença de gastrite crónica, secundária a refluxo gastroduodenal e incompetência pilórica, possivelmente provocada pela inflamação do intestino delgado (García-Sancho *et al.*, 2005). A colite causa diarreia de intestino grosso com muco e sangue vivo sem que ocorra perda de peso (Washabau & Holt, 2005).

Apesar de as respostas inflamatórias do intestino delgado e grosso serem similares, pensa-se que no cólon predomine a resposta Th1, levando à sobrerregulação de IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12 enquanto que no intestino delgado a resposta será mista (Parnell, 2009).

5.2. Infiltração Eosinofílica

É o segundo tipo mais frequentemente encontrado no cão, apesar de ser uma forma bastante mais rara que a LPE (German, Holden, Hall & Day, 2002; Hall & German, 2005; German, 2009; Parnell, 2009). Normalmente, para além do intestino delgado, existe envolvimento do estômago e/ou cólon, ou seja gastroenterocolite eosinofílica (Sherding, 2003; Hall & German 2005). Os animais afectados tendem a ser mais novos e parece existir uma predisposição rática no Doberman, no Boxer e no Pastor Alemão (Hall & German, 2005). Pode estar presente como um infiltrado misto em que os eosinófilos predominam (Hall & German, 2005).

Na gastroenterite eosinofílica, a erosão/ulceração da mucosa ocorre mais frequentemente do que nas outras formas de IBD, pelo que a melena, a hematemese e a hematoquézia são frequentemente observadas. A perfuração espontânea do TGI foi descrita, embora seja rara (Van Der Gaag, Happe, Wolvekamp, 1983; Hinton, McLoughin, Johnson & Weisbrode,

2002). A gastroenterocolite eosinofílica tem tendência a ser mais refractária ao tratamento (Parnell, 2009).

5.3. Infiltração Granulomatosa

A gastroenterite granulomatosa é pouco frequente no cão (German, 2009). Apenas surgem ocasionalmente casos com este tipo de infiltrado (Brellou, Kleinschmidt, Meneses, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2006). Os sinais clínicos são semelhantes às outras formas de IBD. Se a doença for localizada, está indicada a ressecção cirúrgica do segmento atingido. Se for difusa o tratamento é similar ao das outras formas (Willard, 2009).

A colite granulomatosa é caracterizada pela inflamação transmural granulomatosa e infiltração de macrófagos não PAS (ácido de Schiff periódico) positivos. Envolve usualmente o íleo e o cólon, conduzindo ao espessamento e à estenose desta zona do intestino (Jergens, 1999; Parnell, 2009). Os sinais clínicos incluem diarreia crónica de intestino grosso, perda de peso e vômito associado a obstrução ileocólica. Na colonoscopia constata-se a presença de pregas espessas e onduladas, podendo existir massas proliferativas e ulceração da mucosa, perda da distensibilidade da parede e obstrução parcial (Sherding, 2003). Se houver estenose e obliteração do lúmen está recomendada a ressecção cirúrgica, seguida de terapêutica médica durante 6 a 8 semanas para evitar recorrências (Sherding, 2003). É uma variante rara, mas grave de IBD no cão. Há quem considere que se trata de uma enterite regional junto à válvula ileal ou de uma colite histiocítica semelhante à descrita no Boxer, numa fase tardia (Brown, *et al.*, 2007). A maioria dos cães afectados são machos com menos de 4 anos (Fogle & Bissett, 2007).

5.4. Infiltração Neutrofílica

A infiltração neutrofílica também é rara, estando em muitas situações descrita como sendo um infiltrado celular misto (German, 2009). Os neutrófilos constituem uma componente menor da resposta inflamatória na IBD e são sobretudo vistos em lesões erosivas do TGI. As amostras histológicas mostram densos infiltrados de linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Tem vindo a ser associada a *Clostridia* spp e *Campylobacter jejuni* (Jergens, 1999c; Sherding, 2003; Cave, 2003). Antibióticos como o metronidazol, enrofloxacin ou regimes com sulfasalazina, mesalamina e outros fármacos usados nas infiltrações linfoplasmocíticas parecem ser efectivos no controlo da doença (Sherding, 2003).

5.5. IBD específica de algumas raças

5.5.1. Colite ulcerativa-histiocítica canina (CUHC)

Para a maioria dos autores é uma forma particular de IBD idiopática canina. Simpson *et al.* (2006) descobriram um fenótipo de *E.coli* aderente e invasivo, na mucosa dos cães afectados por esta doença, daí que respondam tão bem à terapêutica com enrofloxacin (Burgener *et al.*, 2008). A CUHC foi descrita originalmente no Boxer, no entanto tem vindo a ser diagnosticada noutras raças como no Bulldog Francês, no Mastiff, no Malamute e no Dobermann Pinscher (Hall & German, 2005).

Na CUHC, as alterações macroscópicas estão normalmente confinadas ao cólon e ao recto, incluindo a redução do diâmetro do colón, com crescimento e espessamento concêntrico da parede intestinal (German, Hall, Kelly, Watson & Day, 2000a). Ocorrem úlceras na mucosa intercaladas com zonas normais (German *et al.*, 2000a; Sherding, 2003). A CUHC caracteriza-se por inflamação da lâmina própria e da submucosa do cólon por histiócitos ingurgitados por depósitos PAS-positivos. Esta característica é patognomónica da doença (German *et al.*, 2003b; Sherding, 2003).

5.5.2. Enteropatia imunoproliferativa do Basenji

É caracterizada por uma intensa infiltração linfoplasmocítica do intestino delgado. Ocorre alteração das vilosidades que tomam a forma de bastão, ligeira dilatação dos vasos linfáticos, hipertrofia gástrica, gastrite linfocítica e/ou atrofia e ulceração da mucosa gástrica (German *et al.*, 2003a; Tams, 2003a; Willard, 2009). É uma forma grave de LPE. Os sintomas agravam-se quando o animal é sujeito a algum evento stressante como viajar ou ser vacinado. A doença afecta animais entre os 3 e os 4 anos de idade que apresentam perda de peso, diarreia de intestino delgado, vômito e anorexia (Fogle & Bissett, 2007). Ocorre uma hipoalbuminémia grave com hiperglobulinémia, especialmente nos casos avançados (Peterson & Willard, 2003; Tams, 2003a; Willard, 2009). A hiperglobulinémia é característica desta doença, surgindo devido ao aumento da produção de IgA. Este facto torna a enteropatia imunoproliferativa do Basenji diferente das outras formas de IBD (Fogle & Bissett, 2007). Os sintomas tendem a ser intermitentes durante um certo período de tempo, tendendo depois a piorarem e a tornarem-se permanentes (Tams, 2003a; Fogle & Bissett, 2007; Willard, 2009). A doença envolve todo o intestino, no entanto afecta principalmente a zona proximal (German *et al.*, 2003a). Suspeita-se que tem uma componente genética, mas não se conhece o suficiente para se recomendar um programa de criação. O tempo de sobrevivência é em geral 2 anos após o primeiro episódio de diarreia (Fogle & Bissett, 2007).

Existem indícios de que há um risco acrescido de desenvolvimento de linfossarcoma

gastrointestinal associado à enteropatia imunoproliferativa do Basenji (Littman, Dambach, Vaden & Giger, 2000; Hall, 2007).

5.5.3. Enteropatia no Shar-Pei

Não se sabe se esta doença é uma forma grave de IBD, dado que os Shar-Pei têm um sistema imunitário propício a reacções inflamatórias exageradas (Willard, 2009). A grande maioria dos Shar-Pei que apresenta diarreia crónica tem IBD com SIBO associada (Tams, 2003a). Os resultados laboratoriais mais consistentes são a panhipoproteinémia (entre 2.8 a 5.0 g/dl) e níveis baixos de cobalamina. O folato encontra-se normal ou ligeiramente aumentado. Além da perda de peso apresentam apetite aumentado, ao contrário da maioria dos cães com IBD. O sinal preponderante é a diarreia de intestino delgado mas também surge hematoquézia, disquézia e fezes mucóides. O vômito também pode estar presente. Há envolvimento difuso do intestino, mas normalmente as lesões localizam-se no intestino delgado distal (Tams, 2003a).

5.5.4. Enteropatia por perda de proteína no Soft-Coated Wheaten Terrier

A raça Soft-Coated Wheaten Terrier é afectada pela síndrome PLE/PLN familiar. Num estudo retrospectivo incluindo 188 cães foi encontrado um macho comum, apesar do modo de hereditariedade ser desconhecido (Littman *et al.*, 2000). Neste estudo, as alterações mais comuns foram as de IBD associadas a dilatação da rede linfática. O infiltrado tanto pode ser linfoplasmocítico como misto. Os principais sintomas são a diarreia, o vômito, a perda de peso e a presença de efusões pleurais e peritoneais. Suspeita-se de uma reacção adversa à dieta, uma vez que durante os testes desencadeantes se observou alteração da concentração das IgE fecais (Vaden *et al.*, 2000a; Vaden *et al.*, 2000b). As fêmeas estão predispostas a esta doença e pensa-se que 10% a 15% da raça se encontre afectada (Peterson & Willard, 2003). Normalmente a PLE aparece por volta dos 4,7 anos, enquanto que a PLN aparece por volta dos 6,3 anos de idade. Supõe-se que a PLN seja uma consequência do aparecimento da PLE (Littman *et al.*, 2000).

5.5.5. Gastroenteropatia no Lundehund norueguês

Caracteriza-se por diarreia, vômito, edema e ascite, resultantes de hipoproteinémia (Berghoff, Ruaux, Steiner & Williams, 2007; Fogle & Bissett, 2007). A idade de diagnóstico varia entre os 20 meses e os 7 anos de idade, sendo os machos e as fêmeas igualmente atingidos. Em 40 de 100 cães avaliados, os valores de F α 1-PI estavam alterados, o que pode ser um indicador precoce de doença, antes da manifestação dos primeiros sinais clínicos. O exame histológico

dos cães afectados demonstrou infiltrados inflamatórios, nomeadamente linfoplasmocíticos na lâmina própria e linfagiectasia intestinal tanto primária como secundária. A gravidade das lesões parece decrescer ao longo do tubo digestivo (Fogle & Bissett, 2007).

6. TRATAMENTO

A estratégia terapêutica deve ser delineada tendo em conta a anamnese, a sintomatologia, os resultados laboratoriais e os dados macro e microscópicos (Tams, 2003a). Actualmente a terapêutica permanece empírica, baseando-se na experiência e preferência do clínico, na rapidez da remissão dos sintomas clínicos, no aparecimento de efeitos secundários e na aceitabilidade do paciente e do proprietário (Jergens, 1999c; Münster *et al.*, 2006; Jergens, 2007). Independentemente da terapêutica usada, o tratamento deve prolongar-se por 2 a 4 semanas, após a resolução dos sinais clínicos, começando-se depois a reduzir a medicação (Parnell, 2009).

Independentemente do tipo de IBD, o tratamento envolve normalmente uma vertente dietética e uma vertente médica que inclui antibioterapia e fármacos imunossupressores (Hall & German, 2005).

O proprietário deve estar consciente que se trata de uma doença crónica e que por isso o objectivo do tratamento é conseguir o controlo dos sintomas e evitar que surjam recorrências (Elwood, 1999).

6.1. Dieta

Em alguns pacientes a modificação dietética pode levar à parcial ou completa remissão dos sintomas. Por esta razão, alguns autores preconizam que deve experimentar-se a terapêutica dietética sozinha (Hall & German, 2005). Normalmente a dieta constitui um importante adjuvante da terapêutica médica no controlo dos sinais. Os benefícios do tratamento dietético são a melhoria clínica, a redução da hipersensibilidade aos antigénios dietéticos, a alteração da motilidade intestinal e ainda os efeitos na composição da microbiota intestinal, na morfologia e na função da mucosa (Sherding, 2003; Tams, 2003a). Nos casos de IBD moderada a grave, o maneio dietético por si só, raramente tem sucesso (Jergens, 1999c).

Alguns clínicos advogam uma mudança da fonte proteica ao fim de seis semanas com o intuito de prevenir o desenvolvimento de hipersensibilidade adquirida. A primeira proteína a ser fornecida é a de sacrifício, uma vez que está a ser consumida enquanto o intestino ainda está inflamado e a barreira se encontra porosa. Por esta razão, existe a possibilidade de o

paciente se tornar alérgico a esta proteína, perpetuando a IBD (Guilford, 1996). Para evitar esta potencial situação, quando se atingir a 6ª semana, mas previamente à redução da prednisolona (nos animais submetidos a corticoterapia), deve mudar-se a fonte proteica (Guilford, 1996; Elwood, 1999; Chandler, 2002a; Zoran, 2003; Sturgess, 2005; Fogle & Bissett, 2007). As dietas de eliminação são normalmente eficazes em 3 a 4 semanas, só em casos raros podem ser necessárias mais de 6 semanas. O proprietário deve ser advertido de que não pode dar qualquer outro tipo de alimento, incluindo as recompensas. Se os sinais clínicos melhorarem durante este tempo, a dieta deve ser continuada por mais 4 a 6 semanas, de modo a assegurar que é ela responsável pelas melhorias e não uma flutuação espontânea da doença (Guilford, 1996; Elwood, 1999). Se o animal estiver a ser alimentado com uma dieta caseira, esta deve ser mudada para uma dieta comercial, que é mais equilibrada. A dieta de controlo pode ter de ser administrada durante vários meses após a remissão dos sintomas, antes de retomar à ração regular (Jergens, 1999c).

6.1.1. Proteína e aminoácidos

As proteínas contêm a maioria dos antígenos das dietas (Chandler, 2002a). A eficácia de uma nova proteína na redução dos sintomas deve-se principalmente ao facto de não ter havido uma exposição anterior (Chandler, 2002a; Marks *et al.*, 2002). As proteínas que podem ser utilizadas em cães com IBD são o queijo fresco, o tofu, os ovos, a galinha, o veado, o cordeiro e o coelho (Guilford, 1996). Só deve existir uma fonte proteica, que deverá ter uma digestibilidade superior a 87% (Chandler, 2002a). As dietas hidrolisadas foram formuladas de modo a que os oligopéptidos não tenham tamanho suficiente (10-70 kD) para serem reconhecidos como antígenos (Fogle & Bissett, 2007; Marks *et al.*, 2002) ao mesmo tempo que facilitam a digestão e a absorção dos alimentos (Cave & Guilford, 2004; Cave, 2006; Willard, 2009). Num estudo (Marks *et al.*, 2002) em 6 cães previamente refractários à terapêutica dietética e 4 destes também à farmacológica, foi demonstrado que o manejo alimentar com dieta hipoalergénica contendo proteína hidrolisada e amido de milho, foi suficiente para alcançar o controlo da doença em 4 animais. Dois dos animais em estudo precisaram de concomitante terapêutica médica (Marks *et al.*, 2002). A eficácia destas dietas também se pode dever ao aumento da digestibilidade, à correcção das vitaminas e minerais, à diminuição do rácio $\omega 6:\omega 3$ e a um maior potencial imunomodulatório das isoflavonas (Cave, 2006).

A glutamina deve ser adicionada à dieta, uma vez que vai ser utilizada como fonte de energia por parte dos enterócitos, melhorando a integridade, a função e a reparação da mucosa intestinal (Chandler, 2002a).

6.1.2. Carboidratos

O carboidrato mais utilizado é o arroz, devido à sua alta digestibilidade. No entanto, outras fontes sem glúten também podem ser utilizadas como a batata, o milho ou a tapioca, apesar de a sua digestibilidade ser inferior à do arroz (Guilford, 1996; Elwood, 1999; Chandler, 2002a). Os carboidratos devem ser de elevada digestibilidade (> 90%), de modo a prevenir que sejam utilizados pelas bactérias, levando a SIBO e a má-absorção e consequente diarreia osmótica e/ou produção de gás (Chandler, 2002a; Marks, 2003).

O glúten e a lactose não devem constar da dieta de animais com IBD (Guilford, 1996; Chandler, 2002a).

6.1.3. Gordura

O teor de gordura da dieta deve ser baixo para diminuir os sinais associados à má absorção. No intestino, os ácidos gordos são produzidos pela hidrólise bacteriana das gorduras, levando a um agravamento da diarreia por aumento da permeabilidade colónica, ao aumento das secreções e à alteração da motilidade (Guilford, 1996; Chandler 2002a; Sherding, 2003). A quantidade de gordura recomendada é 12% a 15% da matéria seca (Chandler, 2002a). As dietas contendo menos de 10% de gordura têm um valor calórico muito baixo, pelo que se deverá aumentar a quantidade de alimento oferecida ao animal. O problema é que frequentemente os animais com IBD se encontram anorécticos, com vômito e má absorção levando a deficiências nutricionais (Guilford, 1996; Chandler 2002a; Guilford & Matz, 2003). As dietas com teores de gordura reduzidos devem ser usadas em animais com linfagiectasia. Neste caso, recomenda-se a suplementação com triglicéridos de cadeia média na dose de 1 a 2 mg/kg (Willard, 2009).

6.1.4. Ácidos gordos, vitaminas e minerais

A modificação da concentração de ácidos gordos ω -6 para ω -3 pode ajudar na modulação da resposta inflamatória, dado que os ω -3 são incorporadas nas membranas biológicas, resultando numa diminuição da concentração dos metabolitos dos ácidos gordos pró-inflamatórios ω -6, como o ácido araquidónico (leucotrienos, prostaglandinas e interleucinas). Ainda não existem muitos estudos quanto ao efeito benéfico destes na IBD (Jergens, 1999c; Marks, *et al.*, 2002; Marks, 2003; Zoran, 2003).

A má-assimilação e a perda de fluidos pela diarreia leva à depleção de vitaminas hidrossolúveis do complexo B, assim como das lipossolúveis (A, D, E e K) em animais com má-absorção de gorduras (Chandler, 2002a). A diarreia crónica é também acompanhada de perdas de sódio, potássio e cloro, pelo que a dieta deve colmatar estas alterações (Marks,

2003).

Estão aconselhadas suplementações de folato e cobalamina parenterais, quando os níveis se encontram baixos (Tams, 2003a; Hall & German, 2005).

6.1.5. Fibras fermentáveis

Para que se possa decidir sobre a qualidade de fibra na dieta é preciso fazer a diferenciação entre doença de intestino delgado e de intestino grosso (Zentek *et al.*, 2007a). Os pacientes com afecções do intestino grosso necessitam de mais fibra bruta, mas a digestibilidade não é tão importante como nas afecções de intestino delgado. No entanto, alguns autores defendem que os pacientes com diarreia crónica do intestino grosso beneficiam de dietas hipoalergénicas altamente digestíveis pois reduzem a quantidade de dieta que alcança o intestino grosso e a probabilidade de reacções imunológicas (Leib, 2000; Marks, 2003). Apesar de não haver consenso entre diversos autores, a tendência neste momento é para o uso de dietas hipoalergénicas em associação com fibra fermentável (Guilford & Matz, 2003; Willard, 2009).

Os efeitos benéficos das fibras fermentáveis devem-se sobretudo à geração de ácidos gordos de cadeia curta que nutrem o epitélio colónico, protegem contra agressões na mucosa e acidificam o conteúdo intestinal, o que reduz a proliferação bacteriana e a esporulação de bactérias enteropatogénicas como o *Clostridium perfringens* (Marks, 2003; Tams, 2003a; Chandler, 2002b). Se a diarreia persistir por mais de 4 semanas após o início da dieta pode experimentar-se adicionar fibras moderadamente fermentáveis como *plantago psyllium*, a abóbora de lata ou o farelo de aveia (Sherding, 2003). As dietas muito ricas em fibras não fermentáveis não são vantajosas na IBD, pois têm pouca energia e limitam a disponibilidade dos nutrientes (Zoran, 2003).

6.1.6. Fructoligosacáridos (FOS)

Os FOS são carboidratos complexos que não são digeridos no intestino delgado e são fermentados no cólon. A maioria da fermentação dos FOS é realizada por bactérias benéficas proporcionando um crescimento da microbiota não patogénica (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Eubacteria*). Além disto, a fermentação dos FOS e de outras fibras fermentáveis também contribui para o estabelecimento dum ambiente ácido, inibindo a esporulação do *Clostridium perfringens* (Marks, 2003; Chandler, 2002b).

6.1.7. Outras formas dietéticas

Nos casos em que ocorre anorexia refractária e em que existem défices nutricionais graves, pode ser necessário a colocação dum tubo de alimentação por um curto período de tempo, mas apenas se o animal tiver o TGI funcional (Matz & Guilford, 2003).

Uma outra opção são as dietas elementares constituídas por açúcares simples e aminoácidos, que não provocam a inflamação da mucosa, sendo facilmente absorvidas mesmo por um intestino lesado. São formuladas para humanos, pelo que têm menos quantidade de proteína que o desejável para o cão. Para colmatar esta situação, associa-se 350 ml de água com 250 ml de aminoácidos a 8,5% em vez de 600 ml de água. Adicionando 1 a 2 ml de vitaminas palatáveis, os animais aceitam-nas bem (Willard, 2009).

O objectivo da nutrição parenteral é fornecer suporte nutricional e restabelecer os défices proteicos em pacientes que se encontram gravemente doentes e emaciados antes do início da nutrição enteral (Guilford & Matz, 2003; Willard, 2009). É reconhecida como um método de suporte nutricional útil em cães com IBD. Teoricamente o descanso intestinal diminui a apresentação antigénica, altera a microbiota intestinal, diminui o atrito sobre a mucosa, reduz o peristaltismo e a secreção de hormonas. A melhoria no estado nutricional ajuda a restaurar a imunocompetência e a estimular a imunidade (Lane, Miller & Twedt, 1999; Peterson & Willard, 2003).

6.2. Terapia farmacológica

6.2.1. Antiparasitários

Na IBD está recomendada a utilização empírica de fenbendazol para eliminar uma possível infecção por *Giardia* ou *Tricuris*. O fenbendazol parece também ter alguma acção positiva sobre outros parasitas, nomeadamente alguns nemátodos e céstodes. Está recomendada a administração de 50 mg/kg *per os* (PO) a cada 24 horas, durante 3 a 5 dias (Allen, Dowling, Smith, Pasloske & Woods, 2005; Tennant, 2005).

6.2.2. Terapia antimicrobiana

O uso de antibióticos justifica-se pelo facto de antígenos bacterianos poderem estar implicados na etiologia da IBD (German, 2009), mas também porque frequentemente ocorre desenvolvimento bacteriano secundário à IBD (Zentek *et al.*, 2007a).

6.2.2.1. Metronidazol e Tilosina

O metronidazol é o antibiótico mais utilizado na IBD dos pequenos animais (German, 2009). O metronidazol tem uma acção antiprotozoária, nomeadamente contra *Giardia*, tem

características imunomodulatórias através da inibição da imunidade celular, tem um bom espectro contra bactérias anaeróbias (Allen *et al.*, 2005; Tennant, 2005; Zentek, *et al.*, 2007a) e finalmente efeitos benéficos nas enzimas da bordadura em escova melhorando a absorção de nutrientes como a glucose e os aminoácidos (Guilford, 1996). A dose utilizada é de 10 a 20 mg/kg cada 8 a 12 horas. O metronidazol quando combinado com corticóides ainda permite a redução da dose destes, o que diminui os seus efeitos secundários (Tams, 2003a).

Alguns autores recomendam a tilosina na dose de 20 a 40 mg/kg cada 12 horas, como alternativa ao metronidazol (Sherding, 2003; Westermarck *et al.*, 2005b; German, 2006). O seu espectro de actividade é contra anaeróbios obrigatórios ou facultativos gram-positivos e algumas bactérias gram-negativas (Parnell, 2009). O modo de acção exacto da tilosina na IBD é desconhecido, mas provavelmente beneficia das propriedades antibacterianas e imunomoduladoras deste antibiótico (Allen *et al.*, 2005; Tennant, 2005; Westermarck *et al.*, 2005b). Num estudo foi concluído que a associação de dieta hipoalergénica com tilosina constituía o modo mais efectivo de controlar a diarreia crónica (Westermarck, Frias & Skrzypczak, 2005a).

Só quando não surgem melhorias com a alteração dietética e antibióticos é que se utilizam medicamentos imunossupressivos (Hall & German, 2005).

6.2.3. Terapia imunossupressora

6.2.3.1. Corticosteróides

Os corticosteróides são a primeira linha terapêutica na IBD, sendo a prednisolona a mais utilizada (Jergens, 2002; Jergens, 2007; Zentek *et al.*, 2007a). Além das suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras actua ainda na estimulação do apetite, aumento da absorção intestinal de água, sódio e glutamina. A prednisona e a prednisolona reduzem a activação e migração dos neutrófilos, a proliferação dos linfócitos B, a produção de citocinas e quimiocinas, induzem apoptose dos linfócitos T e diminuem o tempo de semi-vida dos eosinófilos (Ammersbach, Kruth, Sears & Bienzle, 2006).

A sua dose inicial deve ser escolhida de acordo com a gravidade da inflamação, sendo habitualmente 1 a 2 mg/kg PO a cada 12 horas durante 2 a 4 semanas. Em seguida faz-se uma redução gradual que pode prolongar-se por semanas a meses (Jergens, 2002; Hall & German, 2005). Uma descida rápida nos níveis de prednisolona pode levar à recorrência dos sinais, o que vem depois dificultar o controlo da doença, pelo que deve ser prolongada por cerca de 6 meses (Chandler, 2002b). Deve ser utilizada em conjunto com a terapêutica dietética (Jergens, 2002).

A metilprednisolona parece ser mais eficaz sendo requerida apenas 80% da dose normal

(Sturgess, 2005; Willard, 2009).

Se os pacientes ao fim de duas semanas não mostrarem sinais de melhorias, deve associar-se metronidazol e em casos graves a azatioprina (Jergens, 2002).

O budenoside é um glucocorticóide que constitui uma alternativa à abordagem tradicional da IBD. É utilizado em casos refractários à terapêutica conjunta com prednisolona, metronidazol, azatioprina e manejo dietético (German, 2006). Existe na forma oral e na forma de enema (Allen *et al.*, 2005; Tennant, 2005). Apesar de ainda não existirem estudos quanto à sua biodisponibilidade em cães, em humanos cerca de 90% é metabolizado na primeira passagem pelo fígado e convertido a metabolitos de baixa actividade corticosteróide. Além desta vantagem, também tem um receptor de alta afinidade para a mucosa, funcionando como um corticosteróide de “acção local” (Tumulty, Broussard, Steiner, Peterson & Williams, 2004; Stroup, Behrend, Kemppainen & Smith-Carr, 2006). Em cães de pequeno porte tem sido administrada a dose de 1 mg uma vez ao dia, podendo atingir-se os 3 mg. No caso dos cães de grande porte, a dose é de 3 mg duas vezes por dia, passando depois a 3 mg uma vez por dia e finalmente é administrada em dias alternados em terapia a longo prazo. Deve ser descontinuado de forma progressiva, porque provoca supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário. Enquanto não existir mais provas da sua eficácia, não pode ser recomendado por rotina (Fogle & Bissett, 2007), no entanto ele poderá vir a ser uma boa alternativa se usado a curto prazo em exacerbações agudas da IBD (Stroup *et al.*, 2006).

A dexametasona deve ser evitada, devido ao seu efeito deletério nos enterócitos (Hall & German, 2005) e ao seu tempo de acção prolongado, o que torna o seu controle difícil, não possibilitando a terapia em dias alternados (Guilford, 1996). Contudo alguns cães toleram bem a dexametasona, sendo os seus efeitos secundários inexistentes ou mínimos (Tams, 2003a).

6.2.3.2. Azatioprina

A azatioprina é o segundo fármaco de eleição nos casos refractários e graves, quando ocorre marcada hipoproteínemia (inferior a 4,5 g/dl) ou em pacientes que desenvolvam efeitos secundários graves aos glucocorticóides. É metabolizada em 6-mercaptopurina que interfere com a proliferação dos linfócitos (Jergens, 1999c; Jergens, 2002), suprime a imunidade celular, altera a produção de anticorpos e inibe o crescimento celular (Tennant, 2005). Permite diminuir a dose de prednisolona utilizada – “*steroid sparing effect*” – ocorrendo melhorias clínicas em 3 a 4 semanas (Tams, 2003a). Quando utilizada na terapêutica inicial da IBD deve

reduzir-se a dose de prednisolona em 50% a 75% (Tams, 2003a). É usada na dose de 2 mg/kg (50 mg/m²) PO cada 24 horas (Hall & German, 2005; Willard 2009). A azatioprina pode demorar até 3 semanas a surtir efeito, e dado o seu potencial imunossupressivo é necessária a monitorização regular por meio de hemograma a cada 10 a 14 dias nos 2 a 3 primeiros meses e posteriormente repetida uma vez por mês. O tratamento deve ser interrompido se houver marcada neutropénia e trombocitopénia (Hall & German, 2005). É geralmente utilizada durante 3 a 9 meses. Quando a doença está controlada a dose diária decresce em 50% e subsequentemente passa para terapia em dias alternados.

6.2.3.3. Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um potente imunossupressor, que reduz a resposta B e T e suprime a função dos macrófagos, reduzindo a inflamação. Embora possa ter algum benefício nos casos refractários de IBD (Allen *et al.*, 2005), até agora mostrou ter poucas vantagens em relação à azatioprina (Hall & German, 2005). A dose é de 50 mg/m² dada 4 vezes por semana (Guilford, 1996). Os efeitos secundários incluem supressão da medula óssea e cistite hemorrágica. À semelhança da azatioprina, devem ser realizadas análises sanguíneas regulares (Tennant, 2005).

6.2.3.4. Ciclosporina

A ciclosporina é ocasionalmente escolhida quando a IBD não responde à terapia convencional ou com o objectivo de induzir uma imunossupressão rápida (Fogle & Bissett, 2007). Num estudo verificou-se que 13% (10 de 80 casos) de animais com IBD eram refractários (Craven *et al.*, 2004). Allenspach *et al.* (2006c) concluíram que a eficácia clínica da ciclosporina em casos refractários era de 78%. Segundo este mesmo estudo, ainda não é conhecido o seu modo de acção, mas parece que é idêntico ao dos humanos em que inibe a IL-2. A ciclosporina mostrou ser promissora no tratamento da IBD, mas para além do seu elevado preço, tem mostrado uma eficácia e uma toxicidade variáveis (German *et al.*, 2003a; Hall & German, 2005). A dose utilizada é de 3 a 5 mg/kg PO cada 12 horas, mas deve ser monitorizada, porque a sua biodisponibilidade varia muito. Em pacientes que estejam com emese pode ser administrada por via endovenosa, mas neste caso deve ser diminuída em cerca de 50%. Como é muito cara, pode administrar-se associada a doses baixas de quetoconazol (3 a 5 mg/kg, de 12 em 12 horas) que inibe o metabolismo da ciclosporina, podendo assim diminuir-se a dose (Willard, 2009).

6.2.4. Terapia dirigida ao cólon

6.2.4.1. 5-aminosalicilato (5-ASA)

A sulfasalazina é o fármaco de eleição na colite crónica do cão e funciona como um inibidor da prostaglandina sintetase, tendo actividade contra os leucotrienos (Parnell, 2009). É composta por uma molécula de 5-aminosalicilato (mesalamina ou 5-ASA) combinada com sulfapiridina por uma ligação azoquímica. Depois de administrada por via oral, a sulfasalazina (cerca de 75%) é transportada até à parte distal do TGI, onde as bactérias cecais e colónicas metabolizam o fármaco nas suas componentes, partindo a ligação azo. A sulfapiridina é eficazmente absorvida pela mucosa colónica, embora não tenha efeito terapêutico na colite. O 5-ASA permanece no lúmen, onde inibe a ciclooxigenase e a lipoxigenase, diminuindo a formação de prostaglandinas e leucotrienos, respectivamente (Guilford, 1996; Jergens, 1999c; Sherding, 2003; Allen *et al.*, 2005; Washabau & Holt, 2005). Além desta função parece inibir a actividade do NFκB (McQuaid, 2004). A sulfasalazina é recomendada para o tratamento da IBD de intestino grosso, ou que o envolva, na dose de 50 a 60 mg/kg PO dividida em 3 vezes por dia, sem exceder 3 g diários, durante pelo menos 2 semanas. Se o animal responder bem à terapêutica, a dose pode ser reduzida gradualmente, 25% a 30% a cada duas ou três semanas (Fogle & Bissett, 2007). Se não puder ser totalmente retirada, deve ser mantida na dose mínima efectiva (Willard, 2009).

Outros 5-aminosalicilatos foram desenvolvidos de modo a reduzir a toxicidade da sulfapiridina e melhorar a eficácia da porção 5-aminosalicilato, com o objectivo de 80 a 90% chegar ao cólon (Sherding, 2003). A mesalamina e a dimesalamina (olsalazina) estão agora a ser avaliadas para o tratamento de IBD de intestino grosso (Washabau & Holt, 2005). A olsalazina tem vindo a ser utilizada na dose 5 a 10 mg/kg PO, 3 vezes ao dia (Washabau & Holt, 2005; Willard, 2009). A sulfasalazina, olsalazina e mesalamina podem ser combinadas com os corticosteróides e o metronidazol para o tratamento de casos refractários (Sherding, 2003).

6.2.4.2. Antibióticos

A tilosina é bastante utilizada na dose de 20 a 40 mg/kg cada 12 horas. O metronidazol também é frequentemente usado.

6.2.4.3. Corticosteróides

Os corticosteróides utilizam-se quando a dieta e a 5-ASA não funcionam ou os efeitos dos salicilatos forem muito pronunciados (Parnell, 2009). Com a sulfasalazina, a dose de glucocorticóides pode ser reduzida para 25% com uma a duas semanas de intervalo, enquanto

se mantém o manejo dietético.

Os enemas de retenção com corticosteróides ou 5-aminosalicilato estão por vezes indicados em animais com colite distal grave. Doses elevadas de anti-inflamatório são colocadas directamente no local minimizando os efeitos sistémicos. Apesar de poder ser eficaz tem uma aplicação pouco prática e desagradável tanto para os proprietários como para os animais. Normalmente são usados até os sinais clínicos estarem controlados (Willard, 2009).

6.2.5. Terapia adjuvante

Alguns cães com IBD apresentam desidratação que pode resultar das perdas por vômito ou por diarreia, mas também pode ser devido à diminuição da ingestão de água. Se o animal se apresentar com sinais de desidratação é necessária a administração de fluidoterapia por via endovenosa. Os cristalóides mais adequados são o Lactato de Ringer ou o NaCl a 0,9%. Se o animal se apresentar com vômito e diarreia graves, poderá ser necessário fazer suplementação com potássio (15-40 mEq/L).

O segundo sinal clínico mais frequente na IBD é o vômito. Os anti-eméticos estão aconselhados nos pacientes em que o vômito seja agudo, que provoque desconforto ou desequilíbrios hidroelectrolíticos (Willard, 2009). Os derivados da fenotiazina são normalmente eficazes. São considerados anti-eméticos de largo espectro, porque inibem os quimiorreceptores da zona de disparo e ainda os estímulos viscerais para o sistema nervoso central associados à inflamação gástrica. A metoclopramida actua como um anti-emético de acção central, inibindo também os quimiorreceptores da zona de disparo. É um pró-cinético, acelerando o esvaziamento gástrico melhorando a motilidade intestinal proximal (Tennant, 2005; Willard, 2009). Pode ser dada por via endovenosa e oral na dose de 0,2 mg a 0,5 mg/kg de 6 em 6 horas ou na dose de 1 a 2 mg/kg/dia em infusão contínua (Willard, 2009). Em casos refractários à metoclopramida e aos derivados da fenotiazina, pode ser utilizado o maropitant na dose de 1 mg/kg SC ou 2 a 8 mg/kg PO. É um antagonista selectivo da substância P nos receptores de neuroquinina-1 (Benchouai, Cox, Schneider, Boucher & Clemence, 2007; Willard, 2009).

Existe uma possível associação entre IBD, úlcera gastrointestinal e erosão gástrica em cães (Jergens *et al.*, 1992). Se houver suspeita de úlcera/erosão gástrica ou de hiperacidez devem ser administrados anti-ácidos (Hinton, *et al.*, 2002; Willard, 2009). A cimetidina é um antagonista dos receptores de histamina, pelo que diminui a secreção de gastrina e de pepsina. Tem a desvantagem de necessitar de ser administrada 3 a 4 vezes por dia e poder diminuir o metabolismo de outras moléculas (Willard, 2009). Preferencialmente dá-se a famotidina, a nizatidina ou a ranitidina, que parecem ser mais eficazes com uma ou duas administrações

diárias sem interferir com o metabolismo enzimático do fígado. A ranitidina e a nizatidina têm ainda uma acção pró-cinética (Willard, 2009). Outra opção são os inibidores da bomba de prótons das células parietais, como o omeprazol que é 5 a 10 vezes mais potente que a cimetidina na inibição da secreção ácida. Tem propriedades citoprotectoras devido ao aumento da produção de prostaglandinas pelas células da parietais e tem um tempo de acção prolongado (cerca de 24 horas) (Allen *et al.*, 2005).

O sucralfato é um sal de octassulfato de sacarose e alumínio que se dissocia em meio ácido, aderindo à lesão e protegendo-a. Está principalmente indicado quando existem úlceras ou erosões (Willard, 2009).

Os fármacos que prolongam o tempo de trânsito intestinal são utilizados para o tratamento sintomático da diarreia, principalmente quando ocorre excessiva perda de fluidos e electrólitos. O difenoxilato e a loperamida são opiáceos que diminuem a progressão do conteúdo intestinal por aumento das contracções segmentares (Willard, 2009). A loperamida estimula a absorção de fluidos e electrólitos e inibe a motilidade propulsora. A sua administração pode ser benéfica em casos refractários de IBD de intestino grosso (Tennant, 2005; Washabau & Holt, 2005). O difenoxilato parece ser menos eficaz e tem um maior potencial tóxico (Willard, 2009).

6.3. Novas terapias para IBD

Actualmente estão em estudo novas terapias para a IBD (Tabela 5).

Tabela 5: Novas terapias para IBD e o seu modo de acção

Fármaco	Modo de Acção	Referência bibliográfica
Micofenolato de mofetil	Previne a proliferação dos linfócitos B e T, reduzindo a acumulação de linfócitos e de IFN- α	Skelly, Logan, Jenkins, Mahida & Hawkey, 2002; German <i>et al.</i> , 2003a; Fogle & Bissett, 2007
Talidomida	Reduz a expressão da IL-12 diminuindo a migração leucocitária	German <i>et al.</i> , 2003a
Oxipentaflina	Inibe a expressão do TNF- α	German <i>et al.</i> , 2003a
Anticorpos monoclonais anti-TNF- α	Provoca apoptose nas células inflamatórias	Hall & German, 2005
Zileuton, Zafirlukast e Montelukast	Antagonistas dos receptores dos leucotrienos	Sherding, 2003
Metotrexato	Tratamento da PLE secundária à IBD	Yuki <i>et al.</i> , 2006
Probióticos	Além dos efeitos antagonistas directos nas bactérias patogénicas, modulam a resposta imunitária por estimulação do sistema imunitário inato e adquirido	Weese & Anderson, 2002; Rinkinen, Jalava, Westermarck, Salminen & Ouwehand, 2003; Czarnecki-Maulden, 2008

Tabela 5 (continuação): Novas terapias para IBD e o seu modo de acção

Prebióticos	Estimulam o crescimento de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> e produzem ácidos gordos de cadeia curta	Buddington, Buddington, Sunvold, 1999; German <i>et al.</i> , 2003a; Hall & German, 2005; Fogle & Bissett, 2007; Willard, 2009
Colostro	Inibição ou prevenção da multiplicação de microrganismos, actuação contra endotoxinas pela acção das imunoglobulinas, lactoferrina e outros factores imunitários e estimulação da reparação da membrana intestinal por factores de crescimento epitelial	Togawa <i>et al.</i> , 2002; Tams, 2003a

6.4. Insucesso terapêutico

Normalmente as falhas no tratamento são devido a um diagnóstico incorrecto, à presença de doença grave como PLE ou à presença de lesões irreversíveis da mucosa como a fibrose, pouca colaboração do proprietário, deficiente estratégia terapêutica, insuficiente duração do tratamento e retoma precoce à antiga dieta (Guilford, 1996; Sturgess, 2005).

6.5. Marcadores de tratamento e prognóstico

A classificação da gravidade da actividade da IBD apresenta vários problemas. O primeiro baseia-se na subjectividade dos sinais clínicos, pois depende muito da percepção que o proprietário tem da doença. Em segundo lugar, o diagnóstico é muitas vezes baseado em critérios histológicos pouco standardizados. Por último, a avaliação das células imunitárias é tecnicamente complexa e impraticável para uso clínico rotineiro (Jergens, 2004). Quando se está perante uma doença como a IBD com uma grande diversidade de sinais clínicos cíclicos que frequentemente têm uma resolução espontânea, um sistema de classificação reproduzível e objectivo é difícil de alcançar. Actualmente não existe qualquer *gold standard* para a classificação da gravidade da IBD em cães, no entanto e apesar da sua subjectividade eles são cientificamente usados (McCann, Ridyard, Else & Simpson, 2007). A necessidade de uma classificação levou à pesquisa de marcadores clínicos e laboratoriais que permitam uma análise objectiva da actividade da doença.

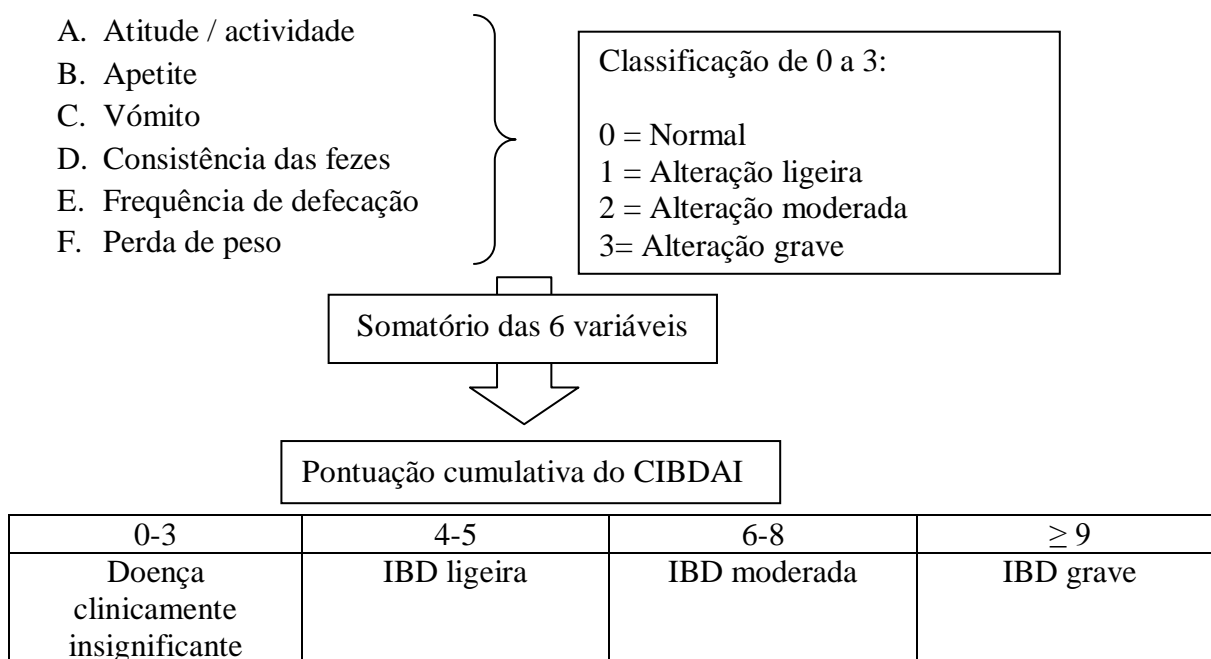
6.5.1. Sistemas de classificação

6.5.1.1. CIBDAI – *Canine IBD Activity Index*

A IBD canina é uma doença altamente variável, tornando a sua avaliação e comparação entre pacientes difícil. Em 2003 Jergens e colegas quantificaram o nível de doença, a partir de seis sintomas clínicos de cães com IBD num sistema de classificação (Gráfico 1), relacionando a

gravidade destes com os níveis de proteína C-reativa e com o quadro histológico. O *canine IBD activity index* (CIBDAI) designa níveis de gravidade de cada sintoma gastrointestinal (apetite, vômito, perda de peso, diarreia) e também a atitude/actividade que o animal apresenta (Gráfico 1).

Gráfico 1: Critérios para avaliação do índice de classificação da IBD (CIBDAI) (adaptado de Jergens *et al.*, 2003)



Estes sintomas foram seleccionados por serem considerados importantes indicadores de actividade da doença. Este sistema incorpora os principais sinais gastrointestinais, as observações clínicas, as alterações verificadas em cada visita, é facilmente calculado, correlaciona índices objectivos e fornece informação prognóstica quanto à actividade da doença antes e após a terapêutica. Devido às limitações da interpretação histológica e à impossibilidade de se fazer uma biopsia novamente após tratamento, as proteínas de fase aguda que se correlacionaram com as alterações do CIBDAI, foram usadas como marcadores da inflamação. Interessantemente, tanto o índice de actividade como as concentrações séricas da proteína C-reativa melhoraram com o tratamento, tendo sido sugerido que esta possa vir a ser utilizada como parâmetro laboratorial de resposta à terapêutica (Jergens *et al.*, 2003). Contudo, estudos mais actuais não conseguiram relacionar os níveis da proteína C-reativa com a gravidade do CIBDAI ou com a classificação histológica (Münster, *et al.*, 2006; McCann, *et al.*, 2007; Allenspach *et al.*, 2007b). No entanto, a possibilidade da proteína C-reativa ter valor individual na resposta à terapêutica, continua em aberto.

O desenvolvimento do CIBDAI baseou-se na necessidade de se terem meios simples e

convenientes para avaliação clínica dos cães com IBD, tanto no início do diagnóstico como na resposta à terapêutica médica (Jergens, 2004). A utilização de sintomas gastrointestinais e de parâmetros simples de inflamação como as proteínas de fase aguda parecem ser o melhor método de avaliar clinicamente a IBD (Jergens, 2004).

6.5.1.2. CIBDAI modificado

Alguns autores propuseram recentemente alterar o CIBDAI (García-Sancho, Rodríguez-Franco, Sainz, Mancho & Rodríguez, 2007). Neste novo sistema foram introduzidas 3 novas variáveis: dor abdominal, flatulência e diminuição/aumento do apetite. Verificou-se que o índice médio de actividade também decrescia com o tratamento, assim como a gravidade das lesões endoscópicas. Não registaram melhorias significativas a nível da gravidade histológica pós-tratamento.

6.5.1.3. CCECAI – *Canine Chronic Enteropathy Activity Index*

Allenspach *et al.* (2007) propuseram o sistema de classificação CCECAI com o objectivo de classificar as principais enteropatias crónicas que incluem reacções adversas à dieta, IBD e PLE. Este novo sistema tem como base o CIBDAI, mas inclui mais três parâmetros: albumina, ascite/edemas periféricos e prurido. Este sistema apresentou-se com uma sensibilidade de 0,91 e uma especificidade de 0,83 (Allenspach *et al.*, 2007).

Quando Allenspach *et al.* (2007b) estabeleceram este sistema, o estudo acompanhou-se doutras variáveis importantes. Segundo estes investigadores, a presença de lesões no duodeno estava significativamente associada a um pior desenlace e podia ser necessário um tratamento mais agressivo. No entanto, o grau histológico não estava relacionado com o prognóstico, o que já tinha sido constatado por Craven *et al.* (2004). Verificou-se que a hipoalbuminémia em concentrações inferiores a 20 g/L estava fortemente associada a um pior desfecho (Craven *et al.*, 2004; Allenspach *et al.*, 2007b). Num estudo de Münzer *et al.* (2006) não foi possível estabelecer uma ligação entre a hipoalbuminémia e a evolução clínica, ou entre o CIBDAI, a gravidade histológica e a concentração de albumina.

Allenspach *et al.* (2007b) verificaram que a presença de níveis baixos de cobalamina (< 200 ng/L) aquando do diagnóstico prevêm refractoriedade ao tratamento aumentando em dez vezes a probabilidade de um mau desenlace.

Este estudo veio contrariar a importância da proteína C-reativa, dado que não foi encontrada nenhuma correlação entre esta, o CIBDAI e a classificação histológica. No entanto, isto pode ter sido devido ao facto de este parâmetro ter sido medido em menos de metade dos animais.

6.5.2. pANCA e glicoproteína-P

Dois marcadores com potencial uso em IBD foram descobertos, o pANCA e a expressão da glicoproteína P dos linfócitos na lâmina própria. A presença de níveis altos de pANCA pré-tratamento estavam associados a casos que responderam bem à terapêutica dietética (Luckschander *et al.*, 2006). Quanto à glicoproteína-P ela expressou-se em níveis mais elevados em pacientes que responderam deficientemente ao tratamento com corticosteróides (Allenspach *et al.*, 2006b). Uma limitação à utilização deste teste é a necessidade de repetidas endoscopias (German, 2009).

6.5.3. Reavaliação histológica

Recentemente foi mostrado que após tratamento não há melhoria das lesões histopatológicas na IBD (Allenspach *et al.*, 2006a; García-Sancho *et al.*, 2007; Schreiner *et al.*, 2008), apesar de as lesões endoscópicas, principalmente ao nível do duodeno terem melhorado (García-Sancho *et al.*, 2007). Verificou-se que na LPE, as melhorias surgiam nos primeiros 60 dias após o início do tratamento e que o aumento de peso parece ser um bom indicador de resposta (García-Sancho *et al.*, 2007). Num outro estudo foi comparada a infiltração de células CD3 com o CCECAI e a presença de alterações histopatológicas antes e após o tratamento. O número de células CD3+ não parece ser importante em relação à gravidade histológica da doença (Schreiner *et al.*, 2008). O facto de as lesões histológicas não melhorarem com o tratamento apoia a ideia que a IBD é melhor controlada do que tratada (German, 2009).

6.5.4. Factor de crescimento plasmático para a insulina

O factor de crescimento plasmático-1 para a insulina foi recentemente avaliado e mostrou que os seus valores pós-terapêuticos aumentavam com o sucesso do tratamento. Simultaneamente este estudo provou que o CIBDAI decresce com a administração de esteróides (Spichiger *et al.*, 2006).

6.5.5. cPLI

Já este ano, Kathrani e colegas (2009), investigaram se o resultado do cPLI, poderia influenciar o prognóstico da IBD. Concluíram que um valor elevado de cPLI estava associado a um pior desenlace, principalmente em animais mais velhos. Animais com cPLI elevado (> 200 µg/L) parecem responder com menos sucesso ao tratamento com esteróides.

7. PROGNÓSTICO

Muitos clínicos defendem que o tratamento da IBD tem uma alta taxa de sucesso (German, 2009), no entanto nos estudos existentes verificou-se que as remissões completas ocorrem em 26% dos casos, em 50% surgem recidivas em padrões recorrentes, em 13% ocorrem formas refractárias à terapêutica que conduzem à eutanásia e existem 4% de casos que não são controlados (Craven *et al.*, 2004). A taxa de mortalidade situa-se entre os 14% e os 25% (Münster, 1995; Craven *et al.*, 2004). Estes dados em conjunto sugerem que o prognóstico é reservado e a qualidade de vida dos pacientes com IBD é baixa.

A hipoalbuminémia foi até agora considerada como o sinal de prognóstico mais negativo (Craven *et al.*, 2004; German, 2009).

Segundo um estudo de German *et al.* (2001), os cães mais jovens têm formas de IBD que se conseguem controlar com a dieta ou com antibióticos, enquanto que os animais mais velhos têm uma maior necessidade de recorrer à imunoterapia. Contudo, mais tarde foi demonstrado que não existem factores prognósticos que correlacionem a idade ou peso com resultados favoráveis ou desfavoráveis (Luckschander *et al.*, 2006; Münster *et al.*, 2006).

Até hoje, não existe qualquer prova que o tipo de inflamação, a sua localização ou o grau histopatológico no cão influencie os resultados do tratamento (Craven *et al.*, 2004).

III. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A IMAGEM ENDOSCÓPICA E O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO EM 73 CÃES COM IBD

1. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho baseia-se num estudo retrospectivo realizado entre Outubro de 2001 e Dezembro de 2008 a partir de fichas clínicas arquivadas. Inclui 73 cães que foram apresentados no Hospital Escolar de Animais de Companhia da Universidade de Medicina Veterinária de Viena na Áustria, para consulta de primeira opinião ou de referência, ou apenas para a realização de endoscopia e biopsia. Estes últimos não foram seguidos no hospital. Os critérios de inclusão neste estudo foram os seguintes: diagnóstico histológico de IBD a partir de amostras colhidas por endoscopia e os relatórios da endoscopia e da histopatologia completos.

Para além dos relatórios da endoscopia e histopatologia, os dados recolhidos foram os seguintes: idade, raça, sintomatologia, exames complementares de diagnóstico como hemograma, bioquímicas séricas, urianálise, citologia fecal, métodos de flutuação fecal, TLI, cPLI, medição de folato e cobalamina, exame radiográfico e ecografia abdominal. Não foi possível obter todos os dados em todos os pacientes. Os exames laboratoriais e radiológicos foram realizados num período máximo de 3 dias antes da endoscopia.

A endoscopia foi sempre realizada na Universidade de Medicina Veterinária de Viena por 4 médicos veterinários diferentes. Os animais foram submetidos a jejum de 24 horas e realizada anestesia geral com isoflurano. A endoscopia foi realizada com um endoscópio flexível e posteriormente procedeu-se à análise histopatológica do material. Após a colheita das amostras, estas foram colocadas numa cassete, submersas em tampão de formalina a 10% e coradas com HE. Foram colhidos 3 a 6 fragmentos de cada animal e a análise histopatológica foi realizada em dois laboratórios diferentes, no laboratório do *Royal Veterinary College* e no laboratório da Faculdade de Medicina Veterinária de Viena, por 6 histopatologistas diferentes. Para que fosse possível a comparação entre os dados, todos os animais foram previamente classificados, quanto ao quadro lesional macroscópico e microscópico, em 3 graus de gravidade (0 - normal, 1 - ligeiro, 2 - moderado, 3 - grave). A nível endoscópico a classificação foi feita por um médico veterinário especializado e a nível histológico baseou-se em critérios previamente estabelecidos para o efeito (Münster *et al.*, 2006).

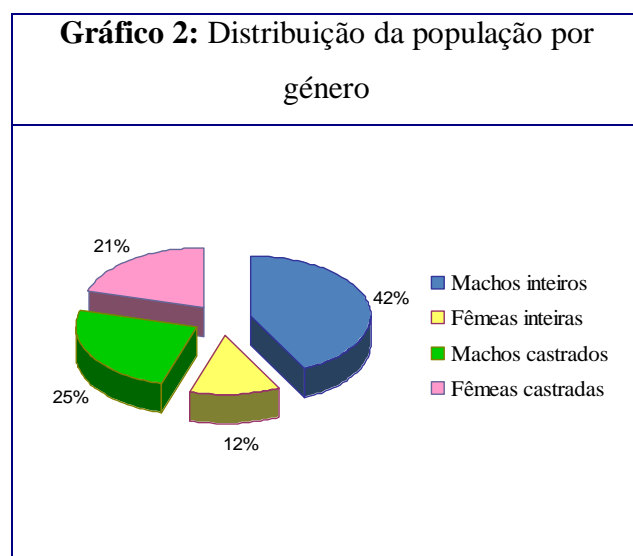
O grau 1 correspondeu a ligeiras alterações da lâmina própria com um aumento discreto do número de linfócitos e plasmócitos, de granulócitos neutrófilos ou de eosinófilos, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e presença de ligeiros edema e fibrose, mas sem que

houvesse alterações da estrutura da mucosa. O grau 2 correspondeu a alterações moderadas da lâmina própria com um claro aumento da celularidade e espessura, pequenas infiltrações disseminadas de linfócitos e plasmócitos ou granulócitos neutrófilos e/ou presença de eosinófilos, necrose celular e alterações na forma das vilosidades e algum grau de atrofia das criptas. O grau 3 correspondeu a um acentuado aumento da celularidade e da inflamação, necrose das criptas e das vilosidades, dilatação e proliferação das glândulas e grandes alterações da estrutura. O grau 0 correspondeu à situação de normalidade quando a mucosa se apresentava regular e sem alterações inflamatórias dignas de registo (Münster *et al.*, 2006). Assim, a gravidade da lesão foi avaliada tendo em consideração o grau de inflamação, o tipo de infiltrado, as alterações arquitectónicas da mucosa, a lâmina própria e o epitélio das criptas. Após avaliada a gravidade da lesão, cada animal obteve uma classificação final de 0-3 (Anexo 2). A infiltração foi classificada de acordo com o tipo celular predominante em linfoplasmocítica, eosinofílica e neutrofílica. A expressão infiltração mista foi utilizada quando no relatório, o histopatologista descreveu a lesão como infiltrado de células redondas. Quanto à classificação endoscópica do estômago, os parâmetros utilizados para a classificação foram a friabilidade, o eritema, o grau de pregueamento, a dificuldade de passagem pelo piloro, alterações ao relevo da mucosa e a presença de muco. Para o intestino delgado foram a friabilidade, a granularidade para a qual contribuiu directamente as alterações das vilosidades, as alterações na cor e no relevo da mucosa. Consoante as alterações macroscópicas e microscópicas foram classificados num dos 3 graus de gravidade acima descritos (García-Sancho *et al.*, 2005; Allenspach *et al.*, 2007b; Burgener *et al.*, 2008). Os valores atribuídos à classificação histológica e endoscópica foram cruzados no programa SPSS® 17.0 através de correlação não paramétrica de Spearman-Rho. Todo o restante processamento de dados deste estudo foi realizado usando os programas SPSS® 17.0 e Microsoft Excel® 2007. O nível de significância considerado para os testes estatísticos efectuados foi 0,05.

2. RESULTADOS

2.1. Caracterização da população em estudo

Dos 73 canídeos em estudo, 49 (67,1%) eram machos, dos quais 31 (42,5%) eram inteiros e 18 (24,7%) eram castrados. No total esta população englobou 24 (32,9%) fêmeas, das quais 9 (12,3%) eram inteiras e 15 (20,6%) eram castradas (Gráfico 2).



A idade média de apresentação da população em estudo foi de 4,7 anos, variando entre os 7 meses e os 12,8 anos. Ao relacionar a idade com o sexo, observou-se que a população feminina teve, em média, idade de diagnóstico mais tardia que a masculina. As fêmeas inteiras tiveram média de 5,1 anos, enquanto que as castradas apresentaram o valor de 6,5 anos. Nos machos inteiros e castrados a idade aquando do diagnóstico foi de 3,1 e 4,2 anos, respectivamente.

Quanto à raça, 17/73 (23,3%) cães eram de raça indeterminada, enquanto que 56/73 (76,7%) eram de raça pura. As mais representadas foram a Pastor Alemão com 6,9% (N=5), seguida da Rottweiler e da Golden Retriever com 5,5% (N=4). A tabela 6 indica a distribuição da população tendo em conta a raça.

Tabela 6: Distribuição da população em estudo de acordo com a raça e a frequência (N)

RAÇA	N	RAÇA	N
Indeterminada	17	Bichon maltês	1
Pastor Alemão	5	Dogue de Bordéus	1
Rottweiler	4	Boston Terrier	1
Golden Retriever	4	Brandlbracke	1
Magyar Vizsla	3	West Highland Terrier	1
Border Collie	3	Scottish Terrier	1
Yorkshire Terrier	3	Dobermann	1
Cocker Spaniel	2	Braco alemão	1
Havanese	2	Pug	1
Teckel de pêlo cerdoso	2	Bichon Frise	1
Bulldog francês	2	Bulldog Inglês	1
Beagle	2	Setter irlandês	1
Hovawart	2	Terrier	1
Samoiedo	1	Pastor belga	1

Tabela 6 (continuação): Distribuição da população em estudo de acordo com a raça e frequência (N)

Pastor branco austríaco	1	Caniche	1
Boxer	1	Whippet	1
Shar Pei	1	Weimaraner	1
Pinscher miniatura	1		

A tabela 7 mostra a distribuição por pesos de 72/73 (98,6%) cães. Verificou-se a presença de um maior número de animais afectados por IBD de porte médio 22/72 (30,6%) e grande 31/72 (43,1%).

O peso médio de 20,4 Kg, variando entre os 3 e os 55 Kg.

Tabela 7: Distribuição da população por peso

Peso por classes (Kg)	N
Porte Pequeno (<9 Kg)¹	19
Porte Médio (9-22,7 Kg)¹	22
Porte Grande (22,7-40,9 Kg)¹	31

Legenda: Kg – Quilograma, N – frequência absoluta

2.2. Sintomatologia

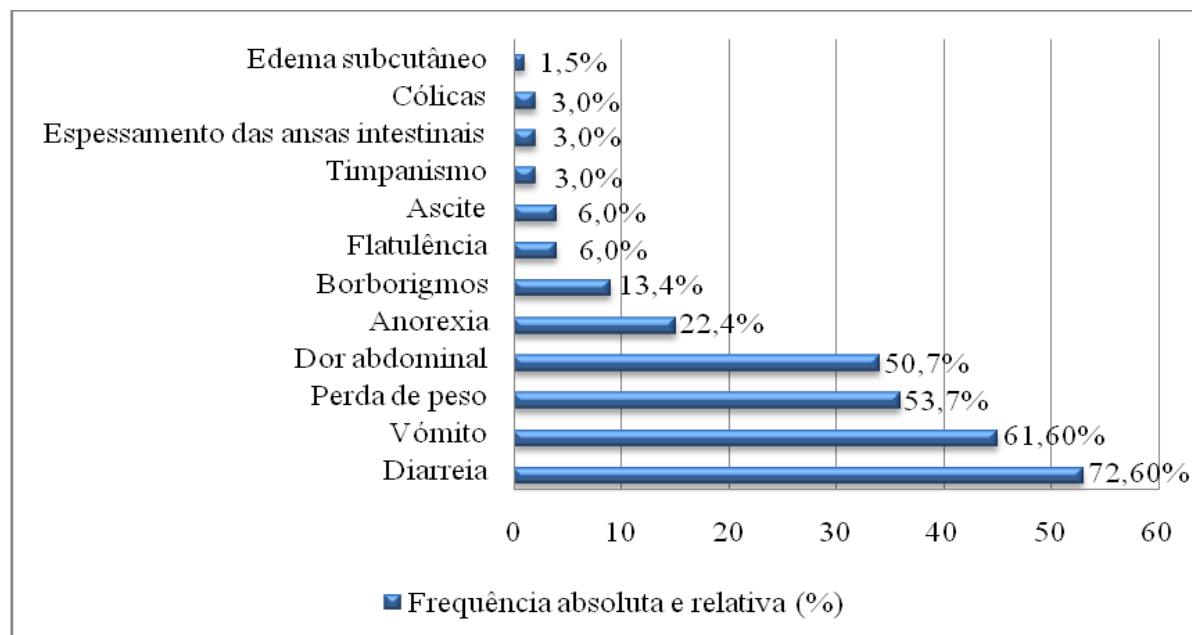
Os animais incluídos neste estudo apresentavam sintomas gastrointestinais crónicos que se manifestavam de forma permanente ou com carácter cíclico entre as 3 semanas e os 5 anos.

Os principais sintomas foram a diarreia em 72,6% dos cães (53/73) e vómito em 61,6% (45/73). Um animal tinha apenas anorexia e não apresentava nem vómito nem diarreia. O gráfico 3 sumariza os sintomas clínicos observados na população em estudo.

Dos dados conhecidos, 34/67 (50,7%) animais apresentavam dor à palpação abdominal e 36/67 (53,7%) perda de peso, seguindo-se como sintomas mais frequentes a anorexia 15/67 (22,4%) e a presença de borborigmos 9/67 (13,4%). Ocorreu perda de peso em 27/36 (75%) animais com uma perda média de 2,77 Kg (0,15-8 Kg) desde o aparecimento dos primeiros sintomas até à data do diagnóstico.

¹ Parâmetros segundo Goldstone, 1995

Gráfico 3: Sintomas apresentados pela população em estudo. Os sintomas de diarreia e vômito observados em 73/73 (100%) pacientes e os restantes sintomas em 67/73 (91,8%) animais. Frequência absoluta (eixo x) e frequência relativa (%)



2.3. Alterações Laboratoriais

O número de eritrócitos foi conhecido em 44/67 (65,7%) cães. Destes, 31 (70,5%) apresentavam valores normais, em 5 (11,4%) verificou-se eritrocitose e, em 8 (18,2%) observou-se anemia. Na tabela 8 encontram-se os parâmetros hematológicos avaliados.

Tabela 8: Resultados do hemograma realizado antes da endoscopia

Parâmetros (intervalo de referência) ¹	Média	Mediana	Desvio Padrão	Máx.	Min.	%↑	%↓
Eritrócitos (10⁶/μl) N=44/67 (65,7%)	6,6	7,1	1,5	9,6	3,1	11,4	18,2
Hemoglobina (g/dl) N=41/67 (61,2%)	15,3	16,4	3,8	22,2	3,9	17,1	17,1
Hematócrito (%) N=59/67 (88,1%)	44,1	46,7	10,1	61,9	14,8	13,6	25,4
VCM (fL) N=41/67 (61,2%)	65,3	66,2	5,2	76,8	42,8	0	4,9
HCM (pg) N=41/67 (61,2%)	23,4	23,8	2,4	26,7	11,3	24,4	2,4
CHCM (g/dl) N=41/67 (61,2%)	35,7	35,9	2,3	42,6	26,4	85,4	2,4
Reticulócitos (/μL) N=2/67 (3%)	153456,5	153456,5	113758,6	233896	73017	100	0
Plaquetas 10³/μl N=17/67 (25,4%)	325,9	303	142,2	666	80	17,6	11,8

Tabela 8 (continuação): Resultados do hemograma realizado antes da endoscopia

Leucócitos/μl N=46/67 (68,66%)	20991	12030	39907,3	274440	2660	30,4	2,2
Neutrófilos não segmentados (/ul) N=42/67 (62,7%)	269,9	0,12	1000,2	5692,8	0	9,5	0
Neutrófilos segmentados /ul N=44/67 (65,7%)	11407,4	8406,3	9744,0	50192,2	2819,4	31,8	6,8
Linfócitos/μl N=45/67 (67,2%)	2791,2	2400	2323,5	13634,5	274,4	4,4	4,4
Monócitos/μl N=42/67 (62,7%)	918,6	621,7	778,6	3567,2	221,5	64,3	0
Eosinófilos/μl N=42/67 (62,7%)	594	423,9	593	2514,6	0	21,4	0
Basófilos/μl N=42/67 (62,7%)	65,3	50,7	61	297,5	0	9,5	0

Legenda: VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; Máx. – máximo; Min. – mínimo; %↑ - Frequência relativa dos animais com parâmetro aumentado; %↓- Frequência relativa dos animais com parâmetro diminuído. ¹(Parâmetros de referência encontram-se no Anexo 1).

A tabela 9 apresenta o resultado das bioquímicas séricas.

Tabela 9: Resultados das análises bioquímicas

Parâmetros Bioquímicos	n/t (%)
Hiperglicemia	20/30 (66,7%)
Aumento da ureia	2/15 (13,3%)
Aumento da creatinina	5/47 (10,6%)
Hiperproteinemia	5/54 (9,3%)
Hipoproteinemia	24/54 (44,4%)
Hipoalbuminemia	11/37 (29,7%)
Aumento na ALT	7/39 (18%)
Aumento na FAS	4/23 (17,4%)
Hiperlipidemia	4/17 (23,5%)
Hiperamilasemia	1/13 (7,7%)
Hipocalcemia	7/17 (41,2%)
Hipocaliemia	11/33 (33,4%)

Legenda: n – número de animais em que se verificou a alteração; t – total de animais testados; % - frequência relativa; ALT – alanina aminotransferase; FAS – fosfatase alcalina

Dos parâmetros avaliados a glicemia foi a que se encontrava aumentada num maior número de animais. Em 24/54 (44,4%) animais verificaram-se níveis baixos de proteínas totais. Dos 24 animais com as proteínas totais baixas verificou-se que 11 (45,8%) tinham

hipoalbuminémia e em 9 (37,5%) a albumina estava dentro dos parâmetros normais. Os restantes 4 (16,7%) cães não tinham o valor de albumina disponível. Verificou-se que em 7/37 (18,9%) animais a albumina e as globulinas se encontravam baixas.

A alanina aminotransferase (ALT) estava aumentada em 7/39 (18%). A lipase apresentava-se aumentada em 4/17 (23,5%) e a amilase em 1/13 (7,7%). Ocorreu hipocalcémia em 7/17 (41,2%) animais. Em todos eles se verificou também a diminuição das proteínas totais, excepto num animal em que não havia informação e outro em que as proteínas totais se encontravam aumentadas.

O cTLI foi realizado em 6/67 (9%) animais encontrando-se em todos os animais dentro dos valores normais, excepto em um que tinha IPE concomitante com a IBD. A cobalamina, o folato e o cPLI foram medidos em 2/67 (3%) animais. Os valores encontravam-se normais em todos os animais. Quanto aos exames coprológicos, a pesquisa de *Giardia*, quer por flutuação fecal, quer por teste rápido, foi executada em 10/67 (15%) animais. Em 4/10 (40%) animais o resultado foi positivo. A pesquisa de parasitas, excepto *Giardia*, foi realizada através do método de flutuação fecal em 11/67 (16,4%), tendo sido negativa em todos eles. Foram feitas culturas fecais a 10/67 (15%) animais, tendo-se detectado, em 3/10 (30%) infecção por *E.coli*. Um dos animais positivo a *E.coli* tinha concomitantemente infecção por *C.perfringens*.

2.4. Exames complementares

2.4.1. Ecografia

A ecografia foi realizada em 38/67 (56,7%) pacientes. Observou-se aumento da espessura da parede gástrica em 15/38 (39,5%) animais e da parede intestinal em 11/38 (29%) cães (Figura 20). Em 10/38 (26,3%) casos havia presença de gás no intestino. Em 3/38 (7,9%) pacientes verificou-se no estômago uma transição em camadas pouco nítida. No intestino apenas 1/38 (2,6%) paciente apresentava uma transição em camadas pouco nítida. Em 2/38 (5,3%) cães a falta de nitidez foi notada tanto no estômago como no intestino. A ecografia permitiu ainda confirmar a presença de ascite em 4/38 (10,5%) animais e havia aumento dos linfonodos abdominais em 8/38 (21,1%) cães (Figura 21).

Figura 20: Intestino delgado com aumento da parede e manutenção da transição em camadas (Fotografia original)



Figura 21: Aumento dos linfonodos abdominais (Fotografia original)



2.4.2. Raio-X

O raio-X foi realizado em 7/67 (10,5%) animais. Três apresentavam meteorismo e outros três tinham espessamento da parede intestinal. O outro canídeo não mostrou qualquer alteração.

2.4.3. Endoscopia

Quanto às alterações observadas na endoscopia a nível do estômago e do intestino tornou-se difícil realizar a sua caracterização devido à nomenclatura que cada médico veterinário utilizou para descrever as lesões. A nível gástrico observou-se aumento da friabilidade, eritema, aumento do grau de pregueamento, dificuldade de passagem pelo piloro, aumento do relevo da mucosa e presença de muco ou diferentes combinações destas alterações em 57/73 (78,1%) cães. No intestino delgado, as alterações registadas consistiram no aumento da friabilidade, alterações da granularidade, das vilosidades, da cor e do relevo da mucosa ou combinações destas alterações em 50/73 (68,5%) animais. Consoante o grau destas alterações, cada animal obteve uma classificação final de gravidade do processo (Anexo 2).

Tabela 10: Distribuição da classificação das lesões obtidas à endoscópica pelos diferentes graus e sua frequência e percentagem nos 73 pacientes

Classificação estômago	Frequência (%)	Classificação intestino	Frequência (%)
Grau 0	27 (37%)	Grau 0	27 (37%)
Grau 1	4 (5,5%)	Grau 1	4 (5,5%)
Grau 2	34 (46,6%)	Grau 2	33 (45,2%)
Grau 3	8 (11%)	Grau 3	9 (12,3%)

Legenda: Grau 0 – sem lesões; Grau 1 – ligeiro; Grau 2 – moderado; Grau 3 – grave

Quanto à classificação da gravidade da imagem endoscópica obtida a nível do estômago, 34/73 (46,6%) canídeos apresentavam alterações moderadas, 27/73 (37%) uma imagem normal, 8/73 (11%) alterações graves e 4/73 (5,5%) tinham alterações ligeiras. O intestino delgado apresentava em 33/73 (45,2%) animais alterações moderadas, em 27/73 (37%) uma imagem normal, em 9/73 (12,3%) alterações graves e em 4/73 (5,5%) alterações ligeiras. A classificação geral obtida nos 73 canídeos encontra-se expressa na tabela 10 por ordem crescente de classificação.

2.4.3.1. Alterações endoscópicas

As principais alterações encontradas no estômago foram as alterações no seu relevo em 37/73 (50,7%) pacientes e no grau de pregueamento em 22/73 (30,1%), houve uma acumulação de muco em 16/73 (21,9%), aumento da friabilidade 12/73 (16,4%), eritema em 8/73 (11%) e dificuldade de passagem do endoscópio pelo piloro em 3/73 (4,1%) canídeos.

A alteração das vilosidades foi a alteração mais observada no intestino delgado de 27/73 (37%) cães. No entanto, esta lesão contribui directamente para a alteração da granularidade (Figura 22), levando a que esta seja globalmente a lesão mais frequentemente observada em 49/73 (67,1%) animais. A terceira lesão mais vezes contabilizada foi a alteração da friabilidade em 15/73 (20,6%) dos cães. As alterações da cor como eritema ou manchas surgiram em 11/73 (15,1%) e lesões na superfície da mucosa como as erosões surgiram em 10/73 (13,7%) cães. No total, o intestino delgado apresentou-se em 50/73 (68,5%) dos cães com alterações.

A presença simultânea de alterações macroscópicas e microscópicas surgiu no estômago em 35/73 (48%) e no intestino delgado em 48/73 (65,8%) animais.

Na população em estudo verificou-se que em 16/73 (21,9%) canídeos, o estômago não tinha alterações histológicas, apesar de apresentar alterações macroscópicas.

No estômago de 16/73 (21,9%) canídeos, verificou-se ausência de lesões macroscópicas mesmo quando o resultado histopatológico revelou a presença de infiltrados, por vezes graves. Em relação ao intestino, 23/73 (31,5%) cães não apresentavam alterações macroscópicas, mas na análise histológica havia a presença de infiltrados.

Figura 22: Imagem endoscópica de alterações da granularidade e erosões (Fotografia original).



2.4.4. Histopatologia

O exame histopatológico foi realizado a todos os animais em estudo. O estômago encontrava-se afectado em 43/73 (58,9%) canídeos. O intestino mostrou-se afectado em 72/73 (98,6%) animais.

Histologicamente todos apresentavam algum grau de infiltração por linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, neutrófilos ou alguma combinação destes tanto no estômago como no intestino. A distribuição dos 73 pacientes pelos graus de gravidade das lesões encontra-se expressa na tabela 11.

Tabela 11: Distribuição da classificação histológica pelos diferentes graus nos 73 pacientes

Classificação IBD estômago	Frequência (%)	Classificação IBD intestino	Frequência (%)
Grau 0	30 (41,1%)	Grau 0	1 (1,4%)
Grau 1	32 (43,8%)	Grau 1	19 (26,0%)
Grau 2	8 (11,0%)	Grau 2	42 (57,5%)
Grau 3	3 (4,1%)	Grau 3	11 (15,1%)

Legenda: Grau 0 – sem lesões; Grau 1 – ligeiro; Grau 2 – moderado; Grau 3 – grave

O exame histológico mostrou que o estômago de 32/73 (43,8%) animais encontrava-se ligeiramente afectado, em 30/73 (41,1%) não estava afectado, em 8/73 (11%) estava moderadamente afectado e em 3/73 (4,1%) mostrava-se gravemente afectado. No caso do intestino delgado, os resultados mostraram que em 42/73 (57,5%) estava moderadamente afectado, em 19/73 (26%) estava ligeiramente afectado, em 11/73 (15,1%) estava gravemente afectado e em um cão não se encontrava afectado. A tabela 11 esquematiza a distribuição histológica dos animais pelos diferentes graus de IBD.

2.4.4.1. Tipos de infiltrados

Em 30/73 (41,1%) animais não se observaram infiltrados histopatológicos gástricos. O infiltrado celular predominante no estômago foi o linfoplasmocítico 30/73 (41,1%), seguido do linfoplasmocítico com alguns neutrófilos em 4/73 cães (5,5%), linfoplasmocítico com alguns eosinófilos em 3/73 (4,1%), infiltração mista em 3/73 (4,1%), enquanto que a eosinofílica, neutrofílica com alguns eosinófilos e neutrofílica apenas tinham um animal afectado, cada uma.

Quanto ao intestino delgado, verificou-se a existência de infiltração linfoplasmocítica (Figura 23) em 53/73 (72,6%) animais. A infiltração linfoplasmocítica com alguns eosinófilos (Figura 24) foi o segundo tipo mais frequente e surgiu em 10/73 (13,7%) animais. Em 5/73 (6,8%) cães ocorreu infiltração linfoplasmocítica com neutrófilos, em 2/73 (2,74%) animais infiltração eosinofílica, em um cão observou-se infiltração mista e em outro linfoplasmocítica com alguns histiócitos.

Figura 23: Microfotografia de infiltração linfoplasmocítica – coloração HE, ampliação 400x (Cedida por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)

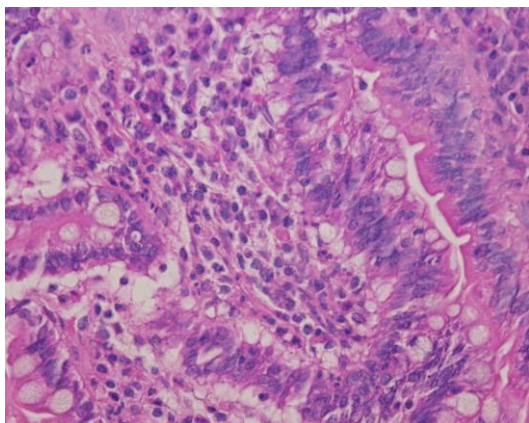
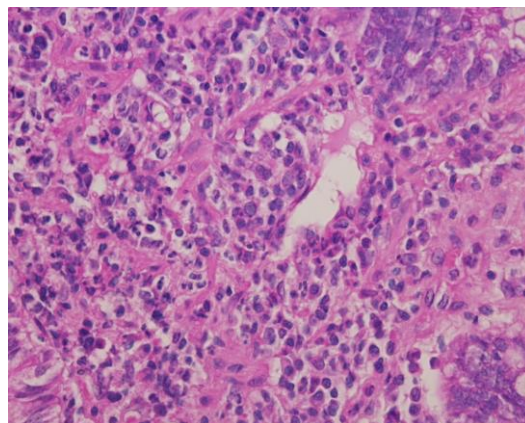


Figura 24: Microfotografia de infiltração linfoplasmocítica com eosinófilos – coloração HE, ampliação 400x (Cedida por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)



Em 44/73 (60,3%) animais os dois órgãos encontravam-se simultaneamente afectados. Em 22 (50%) destes, o infiltrado era predominantemente linfoplasmocítico. O infiltrado linfoplasmocítico com alguns neutrófilos surgiu no estômago e intestino delgado de 3/44 (6,8%) animais. O infiltrado linfoplasmocítico no estômago surgiu acompanhado de outra população celular no intestino, nomeadamente eosinófilos em 6/44 (13,6%) cães, neutrófilos ou histiócitos em 1/44 (2,3%) cães. Por outro lado, o infiltrado linfoplasmocítico no intestino

surgiu acompanhado de outra população celular no estômago, nomeadamente eosinófilos em 2/44 (4,5%) cães e neutrófilos em 1/44 (2,3%). Os restantes infiltrados 8/44 (18,2%) eram diferentes nos dois órgãos (Anexo 3).

2.4.4.2. Outras alterações histológicas

Para além dos infiltrados celulares, o exame histopatológico revelou outras alterações tanto no estômago como no intestino delgado.

A nível do estômago, o aumento das células mucosas, a gastrite linfocelular moderada e a presença de erosões tiveram um representante cada uma (1/73 ou 1,4%). O aumento da quantidade e aderência do muco e a presença de sangue surgiram em 2/73 (2,8%) animais. Em 3/73 animais (4,1%) verificou-se perda de epitélio e gastrite linfocelular grave. Em 5/73 cães observou-se fibrose da lâmina própria (6,8%). Em 13/73 (17,8%) animais, observou-se edema da lâmina própria e bactérias do tipo *Helicobacter*. A gastrite linfocelular ligeira foi observada em 16/73 (21,9%) cães.

No intestino, a atrofia das vilosidades e a perda de epitélio, foram as alterações que se verificaram em 1/73 (1,4%) animal. O aumento da quantidade e aderência do muco e a hiperplasia do GALT (Figura 25) verificaram-se em 2/73 (2,8%) cães. A fibrose da lâmina própria registou-se em 3/73 (4,1%) animais. A moderada linfocelasia (Figura 26, 27 e 28) e a dilatação das criptas ocorreu em 5/73 cães (6,85%). Em 8/73 (11%) animais havia edema da lâmina própria. As quatro alterações mais frequentemente observadas foram as vilosidades em forma de clava em 18/73 (24,7%), a ligeira linfocelasia em 21/73 (28,8%), o aumento dos linfócitos intraepiteliais em 30/73 (41,2%) e o aumento das células caliciformes em 37/73 (50,7%). Observou-se infiltração sem outra alteração histológica, em 15/73 (20,5%) casos no estômago e 3/73 (4,1%) no intestino delgado.

Figura 25: Microfotografia do GALT hiperplásico – coloração HE, ampliação 100x (Cedido por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)

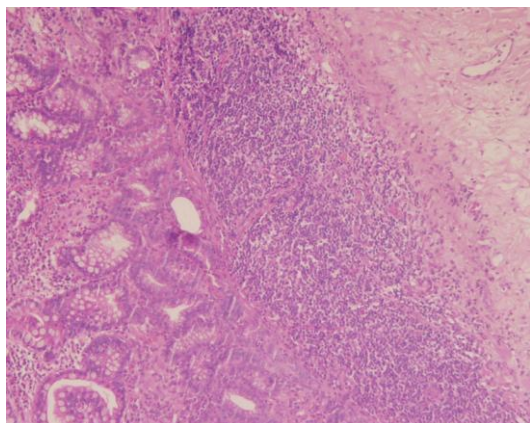


Figura 26: Microfotografia da distensão de um quilífero – coloração HE, ampliação 100x (Cedido por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)

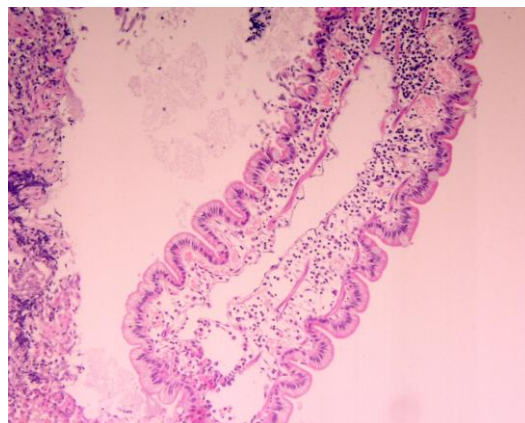


Figura 27: Microfotografia da distensão de um quilífero e vilosidade intestinal – coloração HE, ampliação 100x (Cedido por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)

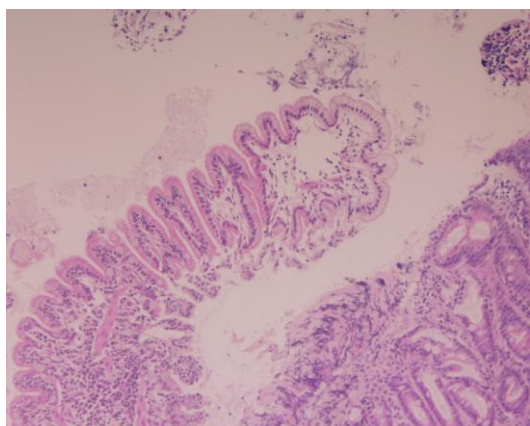
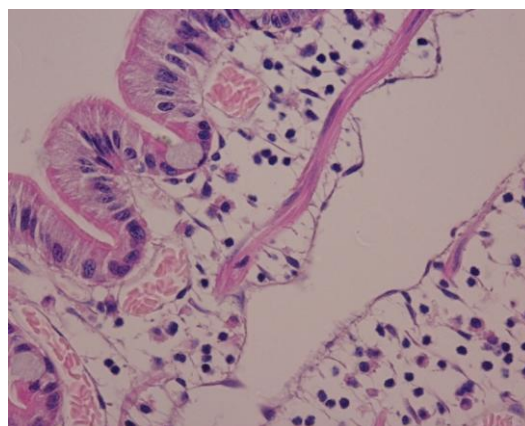


Figura 28: Microfotografia da distensão de um quilífero – coloração HE, ampliação 400x (Cedido por Anatomia Patológica da F.M.V – U.T.L – fotografia original)



2.5. Correlação entre a classificação da endoscopia *versus* histopatologia

A classificação dos 73 pacientes pelos 3 graus de gravidade (0-3) tanto a nível endoscópico como histológico permitiu avaliar a relação entre a classificação endoscópica e histopatológica. O resultado encontra-se exposto na tabela 12.

Tabela 12: Correlação entre o resultado imagiológico através da endoscopia e o diagnóstico final de IBD por análise histopatológica das biopsias submetidas em 73 pacientes.

		HISTOLOGIA ESTÔMAGO	HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO
HISTOLOGIA ESTÔMAGO	Coeficiente de correlação (ρ)		0,380**	0,225	0,014
	N		73	73	73
HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	Coeficiente de correlação (ρ)	0,380**		0,083	0,323**
	N	73		73	73
ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	Coeficiente de correlação (ρ)	0,225	0,083		-0,150
	N	73	73		73
ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO	Coeficiente de correlação (ρ)	0,014	0,323**	-0,150	
	N	73	73	73	

Legenda: ** - A correlação foi significativa para $p < 0,01$. N – número de animais que compõem a amostra; ρ – coeficiente de correlação de Spearman

Foi encontrada uma associação entre a gravidade das lesões à endoscopia e a gravidade histológica no intestino delgado ($\rho=0.323$ com $p < 0.01$). Esta associação não se evidenciou para o estômago ($\rho=0,225$). As alterações macroscópicas a nível do estômago não se correlacionaram com o grau histológico final da IBD.

Foi também constatado que existe evidência de correlação entre o grau de classificação histológico atribuído ao intestino delgado e ao estômago ($\rho=0.323$ com $p < 0,01$).

Não se verificou a existência de relação entre a gravidade da imagem endoscópica do estômago e do intestino ($\rho=-0,15$). A gravidade das alterações é independente nos dois órgãos.

3. DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado com base numa população canina constituída por 73 canídeos com diagnóstico histológico de IBD a partir de biopsias colhidas por endoscopia. O principal objectivo foi verificar se existia associação entre a gravidade da imagem endoscópica e a histopatologia. Até à data não é do conhecimento da autora que tenha sido realizado outro trabalho com este objectivo. Uma vez que este estudo se baseou em fichas clínicas hospitalares arquivadas, foram encontradas dificuldades inerentes aos estudos retrospectivos.

O Hospital de Animais de Companhia da Universidade de Medicina Veterinária de Viena recebe consultas de 1ª opinião, consultas de referência e requisições para a elaboração de exames de diagnóstico. Neste último caso, a principal informação e por vezes a única, que

constava do relatório da histopatologia era o estímulo iatrotópico que levou ao requerimento da endoscopia. Por outro lado, os dados aqui apresentados foram retirados de fichas clínicas hospitalares, escritas por vários médicos veterinários. Esta situação pode ter levado à omissão de informação e está sujeita à avaliação subjectiva de quem efectuou a consulta. No entanto, foi possível realizar a caracterização da população, uma vez que o número de casos com informação disponível era elevado. Deste modo, puderam ser retirados dados em relação ao género, à raça, ao porte, à idade, aos sinais clínicos, às alterações laboratoriais, aos parâmetros bioquímicos e aos exames complementares de diagnóstico.

A avaliação endoscópica foi realizada por 4 clínicos diferentes e a histológica por 6 patologistas, em que um deles trabalhava num laboratório em Inglaterra. Este trabalho provavelmente beneficiaria se tivesse havido uma maior uniformidade na avaliação, mas para isso, era necessário que os exames tivessem sido realizados apenas por um patologista e um clínico, como demonstra um estudo recente onde a interpretação histopatológica variava com os diferentes patologistas. Para além da variação na distribuição da IBD pelos diferentes graus de classificação, também o diagnóstico definitivo foi diferente, principalmente no que respeita à distinção entre IBD e linfoma (Willard *et al.*, 2002). Estes resultados salientam a necessidade de haver um sistema padrão de interpretação e a adopção de critérios de classificação.

Outra dificuldade encontrada foi o facto de terem sido colhidas em média 3 a 6 amostras de cada órgão. Devem ser enviadas pelo menos 8 amostras de cada órgão, dado que a qualidade da amostra obtida por endoscopia, tem um efeito decisivo na identificação das lesões (Willard *et al.*, 2001b). As biopsias obtidas por endoscopia devem ser enviadas em número elevado, dado que não é raro que as lesões estejam presentes apenas em menos de metade das amostras colhidas (Willard *et al.*, 2002).

A IBD também pode ser diagnosticada através de amostras colhidas por laparotomia exploratória. No entanto, os animais submetidos a esta técnica ficavam fora do âmbito deste trabalho, pois este não teve como objectivo concluir qual a prevalência da doença na população canina austríaca.

As condições anteriormente mencionadas, aliadas à falta de uniformidade de critérios de interpretação histopatológica, tornam os estudos clínicos sobre a IBD difíceis de realizar. Os parâmetros avaliados neste trabalho tentaram ser o mais incisivos possível e sujeitos a uma menor subjectividade. Por esta razão fez-se a exclusão da caracterização da diarreia e do vómito.

Quanto à distribuição da IBD por género verificou-se uma predominância de machos (67,1%), o que está de acordo com outros estudos (Münzer, 1995; Jergens *et al.*, 1992; Jergens *et al.*, 2003; Burgener *et al.*, 2008). Contudo a prevalência de machos e fêmeas na população geral não é conhecida pelo que este resultado pode apenas reflectir um maior número de machos existentes, o que irá ao encontro do referido por todos os autores que defendem que a IBD não tem predisposição de sexo (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c; German *et al.*, 2001; Jergens *et al.*, 2003; Hall & German, 2005).

Sherding (2003) afirma que animais de qualquer idade são susceptíveis à IBD. No entanto, os cães mais afectados são geralmente de meia-idade a velhos, com uma média de idades de 6,3 anos, variando entre os 9 meses e os 17 anos de idade (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c). Neste estudo a idade média foi de 4,7 anos, valor que se situa abaixo do referido por outros autores (Jergens *et al.*, 1992; Münster, 1995; Jergens, 1999). Valor idêntico ao deste estudo foi obtido por Craven *et al.* (2004). A diferença de resultados pode ser justificada pelo facto de actualmente haver uma generalização da utilização do endoscópio na prática clínica e à fácil adesão do proprietário a este tipo de exame. É possível constatar na literatura disponível que quanto mais recentes os estudos, menores são as médias de idades ao diagnóstico.

Foi observado que, com o aumento da idade, os linfócitos T e os macrófagos decrescem significativamente, enquanto que as IgA e os plasmócitos aumentam. Este facto pode explicar, pelo menos em parte, porque é que são os animais mais velhos os mais afectados pela IBD (Kleinschmidt, Meneses, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2008). Para além disto, foi demonstrado que todas as camadas do jejuno e do cólon do cão ficam mais espessas com a idade, excepto a camada mucosa. Ao mesmo tempo, notou-se que a proliferação celular também diminui com a idade. Esta diminuição na velocidade de reposição celular, pode levar a uma menor adaptabilidade em relação à digestibilidade da dieta e à cura mais lenta em cães mais velhos (Baum, Meneses, Kleinschmidt, Nolte & Hewicker-Trautwein, 2007). Resultados contrários foram obtidos por outros autores, que afirmam não haver qualquer influência da idade do animal que altere a população celular, tanto na lâmina própria como no epitélio (German *et al.*, 2001).

Neste trabalho constatou-se uma predisposição de raças puras (76,7%) para a IBD, sendo as raças mais afectadas o Pastor Alemão, o Rottweiler e o Golden Retriever. Estes resultados vão ao encontro de outros estudos anteriormente executados (Jergens *et al.*, 1992; Münster, 1995; Craven *et al.*, 2004; Hall & German, 2005; Simpson, 2005; Burgener *et al.*, 2008).

Em termos de peso, os resultados estão de acordo com o resultado de Burgener *et al.* (2008), em que os cães mais afectados foram os de grande porte. Neste estudo verificou-se que 43,1%

dos canídeos eram de grande porte, seguido pelos de porte médio (30,6%) e por último os de pequeno porte (26,3%).

Os principais sintomas observados foram o vômito (61,6%) e a diarreia (72,6%) crónicos. Actualmente a IBD é considerada uma das causas mais comuns de vômito e diarreia crónicos no cão (Guilford, 1996; Jergens, 1999; Tams, 2003a). Para além disto, são sintomas que os proprietários observam com muita facilidade. O vômito e a diarreia apareceram em todos os animais, seja isoladamente ou em combinação, excepto num cão. Tal como relatado em estudos anteriores, também aqui se verificou que a diarreia surgiu como o principal sintoma de IBD no cão (Münzer, 1995; Jergens *et al.*, 1999a; Tams, 2003a).

Devido à natureza retrospectiva deste estudo não foi possível caracterizar o vômito e a diarreia. Para que isso pudesse ter sido feito deveriam ter sido previamente estabelecidos parâmetros de avaliação específicos como a frequência, a cor ou o aspecto tanto para o vômito como para a diarreia. A presença de sangue no vômito pode estar associado a algum grau de gravidade da doença, podendo ser sugestivo da presença de infiltrados eosinofílicos (Hall & German, 2005) ou ulceração/erosão gastrointestinal (Tams, 2003a). Assim, a caracterização do vômito teria possivelmente permitido retirar mais conclusões deste estudo.

Da mesma forma, a caracterização da diarreia, com base na presença de hematoquézia, de muco, de melena e de tenesmo teria provavelmente permitido ampliar os resultados deste estudo. Foi observado que a diarreia de intestino delgado surge nos animais de meia-idade a velhos e com doença mais grave. Por seu lado, a diarreia de intestino grosso parece estar mais ligada a reacções adversas à dieta e surge em animais mais jovens (Allenspach *et al.*, 2007b). Neste trabalho também não foi possível retirar conclusões sobre possíveis factores etiológicos ou eventos que pudessem ter influenciado o desenvolvimento de IBD. Foi demonstrado que episódios de stress, assim como alterações dietéticas podem precipitar o início ou o agravamento da doença (Münster, 1995; Hall & German, 2005).

Neste estudo verificou-se que a IBD se expressou sobretudo de uma forma cíclica, com a ocorrência de episódios de diarreia e vômito que desapareciam espontaneamente e depois voltavam a surgir como é referido na literatura (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c; Tams, 2003a). A presença de sintomas gástricos é normalmente indicativa de que o estômago e o início do intestino delgado se encontram afectados. A presença de diarreia de intestino grosso pode dever-se a inflamação colónica, ou a uma diarreia de intestino delgado de duração prolongada (Guilford, 1996; Jergens *et al.*, 1992; Hall & German, 2005).

Pode constatar-se que em 86,7% dos casos de anorexia, as infiltrações celulares correspondentes eram de grau 2 e 3 isto é, moderadas e graves. Estudos anteriores já tinham feito a associação entre a gravidade da infiltração e o apetite na IBD (Craven *et al.*, 2004). Em

casos de inflamação ligeira, o apetite parece não estar alterado. Em alguns animais suspeita-se que possa haver dor pós-prandial como o único sinal associado à IBD (Hall & German, 2005; Dossin & Henroteaux, 2004).

Neste trabalho observou-se que a perda de peso esteve presente em 53,7% dos cães, e em 77,8% dos casos estava associada a formas de infiltração moderadas e graves, como é referido na literatura (Hall & German, 2005; Zentek *et al.*, 2007a; Kobayashi *et al.*, 2007; Allenspach *et al.*, 2007b). Sintomas como a presença de borborigmos, hematemese e melena foram pouco comuns, no entanto, devido à natureza retrospectiva deste trabalho, não foram bem caracterizados. A dor abdominal foi considerada um sintoma pouco comum (Jergens *et al.*, 1992; Jergens, 1999c). No entanto, neste trabalho, ela surgiu em 50,7% dos animais. O espessamento das ansas intestinais foi detectado apenas em 3% dos pacientes. Infelizmente não foi possível obter informações sobre o toque rectal e a regularidade da mucosa (Jergens, 1999c). A luva pode vir com sangue e muco, caso o intestino grosso esteja envolvido no processo. Os outros sintomas que acompanharam a IBD foram o edema subcutâneo (1,5%), o timpanismo (3%), as cólicas (3%), a ascite (3%) e a flatulência (6%).

Quanto aos resultados das análises sanguíneas obtidos neste trabalho, estão de acordo com os outros estudos realizados. Não há nenhuma alteração sanguínea que possa ser ligada à IBD. Também as análises bioquímicas são pouco específicas, tendo sobretudo valor para o diagnóstico diferencial (Jergens *et al.*, 1992).

A presença de anemia, provavelmente associada a doença crónica, e a desidratação surgiram poucas vezes. Num estudo de Jergens *et al.* (1992), a eritrocitose foi um dado comum.

Neste estudo verificou-se um aumento constante do CHCM (85,4%). Não é do conhecimento da autora a existência de nenhum outro trabalho com resultados semelhantes. Deste modo deve colocar-se a hipótese de um erro de calibração do equipamento.

Observou-se leucocitose com neutrofilia em cerca de 32% dos animais. O aumento dos neutrófilos segmentados deve-se provavelmente ao carácter inflamatório da doença (Hall & German, 2005).

A eosinofilia e a monocitose devem-se à estimulação crónica de antigénios (Münster, 1995). A monocitose presente em 65% dos animais também é justificada pela inflamação crónica. A eosinofilia pode resultar da lesão tecidual do TGI onde é libertada histamina, funcionando esta como factor quimiotáctico dos eosinófilos. Dos 9 cães (21,4%) com eosinofilia, um deles teve como resultado histopatológico enterite eosinofílica e outros 3 tiveram enterite linfoplasmocítica com alguns eosinófilos. A infiltração eosinofílica ocorreu no estômago de um cão (1,4%) e no intestino de dois (2,7%). Estes dados vão ao encontro da afirmação de

Hall (1999) em que a eosinofilia pode sugerir IBD eosinofílica, mas não é específica, podendo estar ausente, uma vez que a eosinofilia ocorre em menos de 50% de gastroenterite eosinofílica e também se encontra aumentada noutros tipos de IBD. É sabido que a eosinofilia ocorre frequentemente em infecções parasitárias, mas é pressuposto que esta hipótese tenha sido descartada, uma vez que todos os animais estudados tinham o diagnóstico de IBD.

Dois animais (4,4%) apresentaram linfopénia e segundo o resultado histopatológico, também tinham linfagiectasia concomitante, o que pode explicar a perda de linfócitos.

As plaquetas apenas foram avaliadas em 23,3% dos pacientes, tendo-se verificado tanto aumentos como diminuições ligeiros. Segundo Ridgway *et al.* (2001) pode haver uma associação causal entre IBD e trombocitopénia. No entanto, esta não parece estar relacionada com a gravidade da doença, uma vez que pode persistir após a resolução dos sinais clínicos. Craven *et al.* (2004) referem que ainda não foi estabelecida nenhuma associação causal para a trombocitose.

Em relação às análises bioquímicas registou-se hiperglicémia em 66,7% dos animais. Dado o valor médio do aumento ser baixo (106,5 mg/dl), esta deve-se provavelmente ao stress (Jacobs *et al.*, 1990; Tams 2003a).

Aumentos de ureia e de creatinina foram observados num número limitado de pacientes, devendo-se provavelmente à desidratação. Nas fichas clínicas consultadas não havia registo de doença renal em nenhum dos pacientes.

Neste estudo a ALT e a FAS apresentavam-se ligeiramente aumentadas em 18% e 17% dos casos, respectivamente. Hepatopatias reactivas à inflamação intestinal estão descritas em cães com IBD (Hall & German, 2005). Foi sugerido que as enzimas hepáticas aumentam devido à presença de antigénios na circulação portal, endotoxinas e bactérias provenientes do intestino (Hall, 1999).

A hipoproteinémia surgiu em 44,4% dos animais. Destes, 45,8% tinham diminuição da albumina e 37,5% dos cães mantinham a albumina dentro dos parâmetros normais. Nos restantes animais (16,7%) não era conhecido o valor, pelo que se desconhece se a hipoproteinémia se devia a hipoalbuminémia ou a hipoglobulinémia. Verificou-se que cerca de 19% dos animais tinham hipoalbuminémia com hipoglobulinémia. Destes 8,1% tinham lesões de linfagiectasia, mas apenas um apresentava linfopénia. Quando os níveis de albumina e globulina se encontram simultaneamente baixos pode ser indicativo de PLE (Matz & Guilford, 2003; Simpson, 2005). A IBD é considerada uma doença que na maioria das vezes apresenta perda de proteína. Não foi possível estabelecer um valor médio que permitisse relacionar os animais ascíticos com a presença de hipoalbuminémia, dado que nos cães que apresentavam ascite, o valor das proteínas totais e mais especificamente o da albumina não se

encontravam disponíveis. Sabe-se que o único animal que apresentou edema subcutâneo, estava hipoproteinémico (5,23 g/dl) e hipoalbuminémico (1,84 g/dl). A hipoalbuminémia tem uma causa multifactorial, sendo atribuída à reduzida ingestão de proteína, à má absorção de nutrientes (Zentek *et al.*, 2007a) e à perda de proteína pela diarreia (Jergens *et al.*, 1992; Craven *et al.*, 2004).

A hipocaliémia foi observada em 33,3% dos animais. Esta é secundária à anorexia e à perda de potássio proximal através do vômito e da hematemese, ou distal, devido a diarreia. O cálcio foi medido em 17 cães e 41,2% apresentava hipocalcémia, provavelmente secundária à hipoalbuminémia (Jergens *et al.*, 1992) ou à redução da absorção da vitamina D (Mellanby *et al.*, 2005).

A amilase e a lipase encontravam-se ligeiramente aumentadas, possivelmente devido à inflamação intestinal, mas eventualmente também devido a envolvimento pancreático, dada a proximidade do cólon transversal com o pâncreas (Jergens *et al.*, 1992; Chandler, 2002c).

Devido à natureza retrospectiva deste estudo, os resultados de outros exames como o cTLI, cPLI, cobalamina e folato ou análise fecal não se encontravam sempre disponíveis ou não foram sistematicamente efectuados, seja pela incapacidade financeira do proprietário ou pelo facto de o médico veterinário não achar necessário realizá-los. Idealmente elas deveriam ter feito parte do plano de diagnóstico da IBD.

Um cão neste estudo apresentava concomitantemente IPE. Esta pode promover o desenvolvimento de SIBO, que por sua vez, se encontra associado a infiltração linfoplasmocítica (Jacobs *et al.*, 1990; German *et al.*, 2003a; Hall & German, 2005).

Em 40% dos pacientes em que os testes de *Giardia* foram realizados, o resultado foi positivo. Após o tratamento da infecção parasitária, o clínico optou por fazer endoscopia na mesma, não atribuindo à *Giardia* a etiologia da diarreia crónica. Nos três cães positivos a *E.coli* e um deles também a *C.perfringens*, o clínico assistente não atribuiu significado clínico ao resultado do exame bacteriológico. Estes dois microrganismos são comensais e raramente estão associados a doença pelo que a cultura fecal não tem grande valor diagnóstico (Chandler, 2002c; Sturgess, 2005; Washabau & Holt, 2005). Além disto, o facto de se ter partido para a endoscopia, pressupõe que estas causas de sintomas gastrointestinais crónicos tenham sido previamente excluídas.

O diagnóstico imagiológico em conjunto com os outros elementos clínicos, permite saber se a doença é local ou difusa e se existem outros órgãos abdominais afectados. Uma vez estes dados conhecidos, é possível escolher o melhor método de biopsia, isto é, via endoscópica ou

cirúrgica (Elwood, 1999; Tams, 2003a). Neste estudo apenas a via endoscópica foi considerada.

Os dados radiológicos encontrados neste estudo vão ao encontro do referido na literatura em que a presença de gás, o espessamento intestinal ou a ausência de alterações foram as situações frequentemente encontradas. Efectivamente, em casos de diarreia crónica, o exame radiográfico tem uma utilidade limitada (Simpson, 2005).

O exame complementar mais utilizado, para além da endoscopia foi a ecografia. Através desta foi possível avaliar a espessura dos diferentes órgãos que compõem o TGI. O aumento da espessura gástrica verificou-se em 40% e o da parede intestinal em 29% dos canídeos. O aumento da espessura da parede gástrica e intestinal é, segundo Penninck *et al.* (2003), a alteração ultrassonográfica mais comum. Em cerca de 8% dos pacientes denotou-se uma falta de nitidez na transição em camadas do estômago, tendo essa percentagem sido menor no intestino (2,6%). Esta alteração surgiu em ambos os órgãos em 5,3% dos cães. A falta de nitidez na transição em camadas é pouco frequente na IBD, sendo mais comum nos processos neoplásicos (Penninck *et al.*, 2003).

Verificou-se durante a execução da ecografia a presença de ascite em 6% dos animais. Sendo a IBD uma causa comum de perda de proteína, não é de estranhar que alguns destes cães apresentassem fluido no abdómen.

A presença de linfonodos abdominais de tamanho aumentado, mas sem alterações na ecogenicidade foi observado em 21% dos animais. A linfadenopatia regional na IBD tem sido referida (Penninck *et al.*, 2003).

A endoscopia é tida como o meio auxiliar mais valioso para o diagnóstico da doença gástrica e intestinal, permitindo a visualização da mucosa e a recolha de amostras (Suchodolski & Steiner, 2003). É um método pouco invasivo, sem recurso a cirurgia, permite a visualização directa dos órgãos e que se realize a biopsia do estômago, do duodeno, do cólon e ocasionalmente do íleo.

Neste trabalho as alterações endoscópicas encontradas mais frequentemente no estômago foram as alterações no relevo da mucosa (50,7%) e o grau de pregueamento (30,1%). No intestino foram as alterações na granularidade (67,1%) e o aumento da friabilidade (20,6%), o que está de acordo com outros estudos (Jergens *et al.*, 1992; Jergens & Moore, 1999b; Hall & German, 2005). Constatou-se que as alterações macroscópicas a nível duodenal apesar de serem semelhantes, o tipo de infiltrado foi diferente, o que leva a concluir que as imagens macroscópicas não são indicativas do tipo de infiltrado presente, uma vez que não são

específicas de IBD, podendo ser compatíveis com inflamação ou com neoplasia (Roth *et al.*, 1990a; Guilford, 2005).

Foi observado um exsudado cor de leite em 28,8% dos animais que, no exame histopatológico correspondeu, em metade das vezes, a linfangiectasia. Hall (1994) afirma que a não observação de alterações nas biopsias é frequente e frustrante. Esta situação provavelmente reflecte o facto de a endoscopia só permitir colher amostras das camadas superficiais e da região proximal do intestino delgado, pelo que pode levar a que focos da doença não sejam biopsados, podendo ocorrer uma subestimativa da gravidade da doença ou um diagnóstico incorrecto (Jergens, 1999c; Cave, 2003; Hall & German, 2005). Daí que nalguns casos seja necessário realizar posteriormente biopsia por via cirúrgica (Keats, *et al.*, 2004).

A informação que existe acerca da prevalência de lesões observadas em endoscopia nos cães com IBD é muito limitada. A aparência da mucosa varia do normal a eritematoso com vários graus de alterações. A mucosa pode ter erosões, estar mais friável e sangrar ao toque do endoscópio (Tams, 2003a). A ulceração gástrica não é frequentemente vista na IBD e nesta população não foi encontrada.

Neste trabalho, o intestino apresentou-se alterado macroscopicamente com concomitante alteração microscópica em 65,8% dos casos e o estômago em 48%. No estudo de Jergens *et al.* (1992), apenas foram encontradas lesões na mucosa em 52% dos cães avaliados por gastroduodenoscopia. O valor médio das lesões do estômago e do intestino obtido neste estudo foi de 56,9%, valor aproximado ao obtido por Jergens *et al.* (1992).

Ocorreram situações em que se observaram alterações na endoscopia, mas que não tiveram correspondência com os resultados histopatológicos. Na população em estudo, este facto verificou-se em relação ao estômago em 22% dos animais. Não se verificaram alterações deste género no intestino, dado que apenas um animal se apresentou com classificação macroscópica e microscópica de grau 0. Numa investigação levada a cabo por Roth *et al.* (1990b) foi demonstrado que 6,4% das amostras de estômago e 21,6% do intestino, as alterações endoscópicas não se traduziam em alterações histológicas. No entanto, o facto de haver poucos estudos sobre este tema dificulta a comparação entre casos.

A ausência de lesões macroscópicas não descarta a existência de lesões microscópicas (Jergens & Moore, 1999b; Hall & German, 2005). Neste estudo verificou-se este facto em 21,9% dos casos, no que se refere ao estômago, e em 31,5% ao intestino. Em relação ao estômago, 18,8% destes eram infiltrações moderadas a graves. Dos 31,5% de animais que não apresentavam alterações macroscópicas no intestino, 60,9% destes tinham infiltrações moderadas a graves. Estes dados reflectem a dificuldade que existe no reconhecimento dos

locais onde realizar a biopsia, dado que muitas vezes estes apresentavam-se sem alterações macroscópicas, mas com infiltrações celulares de grau 2 e 3. Por esta razão, mesmo sem alterações visíveis devem ser retiradas várias amostras aleatórias (Jergens & Moore, 1999).

Verificou-se que existiu discrepância entre a percentagem de alterações macroscópicas e microscópicas que variaram consoante o órgão avaliado. A discrepância observada nos resultados endoscópicos *versus* histológicos (Anexo 4) pode ser explicada por erro do observador, isto é incapacidade de distinguir entre parênquima normal e infiltração ligeira, incorrecta obtenção de biopsias, presença de doença de motilidade sem que exista alteração morfológica (Roth *et al.*, 1990a), ausência de inflamação intestinal significativa, selecção inapropriada do local de biopsia ou lesões localizadas na profundidade da lâmina própria (ex: linfoma). Pode então concluir-se que, apesar da endoscopia, por si só, ser uma boa técnica na detecção de alterações da mucosa do TGI, a avaliação histopatológica é imprescindível para confirmar se existe inflamação ou neoplasia (Roth *et al.*, 1990b).

Observaram-se lesões histológicas tanto no estômago como no intestino. Este último encontrava-se afectado em 98,63% dos cães e o estômago em 58,9% dos animais. No estômago, a maioria das infiltrações histológicas foram de grau 1 (43,8%) ou estavam ausentes em 41,1%. Já no caso do intestino delgado verificou-se que 57,5% dos infiltrados eram de grau 2. Estes dados sugerem que a IBD afecta maioritariamente o intestino com gravidade moderada. Tams (2003a) acredita que na grande maioria dos casos em que a infiltração é classificada como moderada a grave, estamos perante uma causa idiopática.

O infiltrado linfoplasmocítico foi o tipo mais comumente encontrado neste trabalho, tanto a nível do estômago (41,1%) como do intestino (72,6%). O segundo tipo mais frequente foi o linfoplasmocítico associado a outro tipo de células como eosinófilos ou neutrófilos, o que está de acordo com o descrito na literatura (Jergens *et al.*, 1992; Craven *et al.*, 2004; Hall & German, 2005; Fogle & Bissett, 2007). A infiltração mista ocorreu em 4,1% dos cães. As inflamações eosinofílica e neutrofílica foram as mais raras, tal como é referenciado (Jergens *et al.*, 1992; Craven *et al.*, 2004; Hall & German, 2005; Fogle & Bissett, 2007). No estômago registou-se um caso de infiltração eosinofílica (1,4%), um de neutrofílica (1,4%), e um de neutrofílica com eosinófilos (1,4%). No intestino os resultados foram semelhantes, excepto no caso de infiltração eosinofílica que teve 2,7% de representantes. Um cão (1,4%) apresentou um infiltrado linfoplasmocítico com alguns histiócitos. Estes resultados vão ao encontro de artigos publicados previamente (Guilford, 1996; German *et al.*, 2003a; Tams, 2003a; Craven, *et al.*, 2004; German, 2009).

No estômago, a alteração mais frequente e que surgiu em 21,9% cães, foi a gastrite

linfolicular ligeira. Em 17,8% dos animais observou-se edema da lâmina própria e bactérias do tipo *Helicobacter*. Em 4,1% verificou-se perda de epitélio e gastrite linfolicular grave. A presença de sangue e o aumento da quantidade e da aderência do muco surgiram em 2,7% dos animais. Foram ainda encontradas outras alterações a nível do estômago, nomeadamente aumento das células mucosas, gastrite linfolicular moderada e erosões, todas com um representante (1,4%).

No intestino, as quatro alterações mais frequentes foram as vilosidades em forma de clava em 24,7%, a ligeira linfangiectasia em 28,8%, aumento dos linfócitos intraepiteliais em 41,2% e aumento das células caliciformes em 50,7% dos canídeos. Em 11% dos animais havia edema da lâmina própria. A linfangiectasia moderada e a dilatação das criptas apareceram ambas em 6,9% dos cães. A fibrose da lâmina própria surgiu em 4,1% dos cães. As restantes alterações foram o aumento da quantidade e aderência do muco e o GALT hiperplásico em 2,7%, a perda de epitélio e a atrofia das vilosidades que se verificaram, cada uma, em 1,4% dos animais.

Segundo o critério mais utilizado pelos patologistas, o grau 1 na IBD engloba as lesões que têm infiltrados celulares, mas sem distorção arquitectónica ou imaturidade epitelial (Jergens *et al.*, 1992). Contudo, o grau de confiança no diagnóstico de IBD ligeira aumenta quando existem outras alterações inflamatórias benignas concorrentes (Jergens, 1999c). No estômago, em 21,9% das vezes, o critério foi apenas o facto de se encontrar infiltrado sem qualquer outra alteração arquitectónica. No caso do intestino delgado, esta situação verificou-se em 4,1% dos cães. Isto significa que em 4,1% dos casos se chegou ao diagnóstico com base apenas no aumento do número de leucócitos na lâmina própria. No estômago, a percentagem foi superior. O patologista não deve concluir tratar-se de IBD, mas antes descrever as alterações compatíveis com IBD (Brown *et al.*, 2007). Neste trabalho as principais lesões foram as alterações na mucosa que reflectiam alterações epiteliais, aumento do número de leucócitos na lâmina própria e a presença de fibrose, tal como está descrito na literatura (Brown *et al.*, 2007). Brown e colegas (2007) referem que as alterações epiteliais são as mais fiáveis, mas infelizmente são as menos comuns. No entanto, neste estudo, as alterações epiteliais nomeadamente o aumento dos linfócitos intraepiteliais foi a segunda alteração mais comum. O critério mais utilizado permanece o aumento do número de leucócitos na lâmina própria, porque muitas biopsias não têm outras alterações na mucosa (Yamasaki, Suematsu & Takahashi, 1996; Brown *et al.*, 2007).

Neste trabalho, verificou-se que, com excepção de um animal, todos os outros tinham o duodeno histologicamente afectado, o que está de acordo com o estudo de Burgener e colegas

(2008). Este facto não é de estranhar, uma vez que a IBD é sobretudo uma doença intestinal difusa (Tams, 1999a). Curiosamente, o único animal que tinha apenas o estômago afectado, na histopatologia, apresentava infiltração linfoplasmocítica e bactérias do tipo *Helicobacter*. Este animal apresentava diarreia e inapetência, o que levaria a que se suspeitasse principalmente de uma doença que afectasse sobretudo o intestino delgado. A gastrite a *Helicobacter* tem como principal sintoma o vómito. É possível que o local da biopsia possa não ter sido o melhor escolhido ou o grau de infiltração atribuído na análise histopatológica não ter sido o mais correcto. Outra alternativa é o facto das lesões mais importantes não se encontrarem na região proximal do intestino. Por estas razões, as biopsias devem ser colhidas de vários locais e mesmo de zonas que não apresentem grandes alterações (Tams, 1999a; Matz, 2005). Apesar da maioria das lesões do TGI ser difusa nos cães, tem vindo a ser provado que a gravidade da inflamação na IBD varia entre os diferentes locais do intestino, pelo que as biopsias do estômago, duodeno e cólon podem não ser representativas da doença (Moore, 2003).

Em seguida, foi pesquisado se o tipo de infiltrado era coincidente em ambos os órgãos. Devido à subjectividade da análise histopatológica, considerou-se o infiltrado linfoplasmocítico acompanhado de outro tipo celular como sendo predominantemente linfoplasmocítico. Assim, o infiltrado linfoplasmocítico acompanhado ou não de outra população celular nos dois órgãos, surgiu em 81,8% dos cães, o que está de acordo com o publicado por Hall (1994).

Foi possível encontrar correlação entre a gravidade das alterações na endoscopia e a gravidade histológica no intestino delgado ($\rho=0,323$ para $p < 0,01$). Os resultados demonstraram que a gravidade das alterações observadas a nível da friabilidade, granularidade, vilosidades, cor e da superfície da mucosa, podem ser compatíveis com o grau final da classificação histológica. Neste estudo, existem evidências que a gravidade das alterações macroscópicas no intestino delgado, se reflecte no resultado final da classificação histológica.

Em relação ao estômago esta associação não se verificou. As alterações macroscópicas como a friabilidade, eritema, grau de pregueamento da mucosa, dificuldade de passagem pelo piloro e presença de muco, não parecem ter relação com o resultado histopatológico.

Constatou-se algum grau de associação entre a gravidade histológica das lesões do estômago e a do duodeno ($\rho=0,38$ com $p < 0,01$). Devido ao carácter difuso da IBD, não é de estranhar que os resultados obtidos estejam correlacionados, tanto a nível da gravidade histológica, como do tipo de infiltrado observado.

No que concerne ao valor médio das alterações endoscópicas, obteve-se o valor de 1,3 tanto

para o estômago como para o intestino delgado. Este resultado reflecte o facto de a gravidade das lesões ser semelhante, apoiando o carácter lesional difuso da IBD. Num estudo anterior a média encontrada foi também de 1,3 (Allenspach *et al.*, 2007b).

Quanto ao grau médio das alterações observadas a nível histológico, verificou-se que havia algum distanciamento entre o valor de 0,78 para o estômago e o de 1,86 para o intestino delgado. Este último valor teve por base o facto de a classificação da IBD, ser na maioria dos casos, de grau 2 e do intestino se encontrar sempre afectado, com excepção de um caso. Num estudo realizado por Allenspach *et al.* (2007b) foi obtida uma média de 1,4. É possível que a diferença observada se deva ao facto da amostra daquele estudo ser mais pequena (21 cães) e, por essa razão não ter englobado casos tão graves, o que contribuiu para uma menor média.

O diagnóstico de IBD é um processo longo, exaustivo e dispendioso. Com vista a ultrapassar este problema, estão a ser investigados outros métodos de diagnóstico mais rápidos e mais fiáveis.

A determinação de autoanticorpos como os anticorpos perinucleares citoplasmáticos antineutrofílicos (*perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic antibodies* - pANCA) e o anticorpo *Saccharomyces* (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies - ASCA) podem vir a ser úteis no diagnóstico de IBD canina. Foi demonstrado que o pANCA se encontra estreitamente associado à IBD canina (Allenspach *et al.*, 2004). Contudo, apesar da sua elevada especificidade, mostrou uma baixa sensibilidade, pelo que não se revelou útil como marcador geral da IBD. Já os ASCA tiveram baixa sensibilidade e especificidade (Allenspach *et al.*, 2004). Recentemente Luckschander *et al.* (2006) defenderam que os pANCA podem vir a ser úteis no diagnóstico diferencial de reacções adversas à dieta, uma vez que apresentavam valores mais altos que na IBD.

A imunohistoquímica é actualmente um método promissor para a investigação sobre a etiologia da IBD. Alguns marcadores celulares como os antigénios dos linfócitos T CD3, CD4, CD8, dos linfócitos B CD21, *Major Histocompatibility Complex* (MHC), imunoglobulinas e moléculas de adesão celular podem vir posteriormente a ajudar no diagnóstico de IBD (Cave, 2003). Também a IgG e o nitrito do cólon foram sugeridos como marcadores de diagnóstico rápidos e de fácil execução (Gunawardana *et al.*, 1997). Contudo são necessários mais estudos que demonstrem a sua aplicabilidade.

Em 2007, foi realizado um estudo cujo objectivo consistiu na avaliação de marcadores, que poderiam ser utilizados para determinar o índice de actividade da IBD no cão. Os três marcadores escolhidos foram o TNF- α , a proteína C-reativa e a microalbuminúria, por se encontrarem aumentados em humanos com IBD. Contudo, nesse estudo não foi encontrada

nenhuma associação entre o CIBDAI, a classificação histológica e os marcadores atrás mencionados (McCann *et al.*, 2007). Estes resultados podem ser atribuíveis à amostra reduzida, à ausência de IBD grave, à baixa incidência de microalbuminúria ou à falta de detecção do TNF- α . Apesar de não terem sido significativos, os níveis de proteína C-reativa estavam aumentados em todos os cães estudados. No entanto, deverão de ser realizados mais estudos no futuro, para confirmar se a proteína C-reativa poderá vir a ser utilizada como marcador da IBD no cão (McCann *et al.*, 2007).

García-Sancho e colegas (2005) acreditam que a gastrina tem influência na etiologia da IBD. Por isso testaram a possibilidade de cães com LPE terem valores de gastrina sérica mais elevados do que animais sem doença gastrointestinal. De facto, houve uma correlação positiva entre a gravidade das lesões gástricas na LPE e o aumento da concentração sérica de gastrina. Até à data, este foi o único estudo onde, através de radioimunoensaio, se mediu a concentração sérica de gastrina. Outros trabalhos são necessários para permitir estabelecer o papel da gastrina na IBD.

Em medicina humana, o aumento da calprotectina fecal é utilizado como factor preditivo de recaída clínica da IBD. Também o seu valor sérico é usado para distinguir entre doença de Crohn quiescente e activa. Heilmann, Suchodolski e Steiner (2008a) tentaram testar a sua aplicabilidade em medicina veterinária. Após purificarem a calprotectina sérica do cão, desenvolveram um teste de radioimunoensaio que permitiu a quantificação da calprotectina sérica e fecal canina. Concluíram que é um teste sensível, exacto, preciso e reproduzível e que pode ser utilizado no diagnóstico de IBD canina (Heilmann, Suchodolski & Steiner, 2008b).

4. CONCLUSÃO

A ausência de estudos sobre as lesões que acompanham a IBD e o interesse da autora em gastroenterologia foram os principais estímulos que levaram à realização deste trabalho. Este trabalho foi um desafio e teve como principal objectivo criar um ponto de união entre a independência da avaliação endoscópica e histológica, que se tem vindo a observar na prática clínica. Para isso, tentou perceber-se se a partir da gravidade da imagem endoscópica podem ser retiradas conclusões quanto à gravidade histológica, a nível do estômago e do intestino delgado.

Até ao momento, que se saiba, não foi realizado nenhum estudo com este objectivo. Neste trabalho foi possível mostrar estatisticamente que a gravidade lesional macroscópica pode traduzir a gravidade na classificação histológica, reforçando o carácter lesional difuso da IBD. Contudo, os resultados deste trabalho, não permitiram tirar conclusões sobre o facto de poder

haver lesões apenas em determinados segmentos intestinais ou em relação à ausência de alterações em pacientes com doença grave.

A idade média aquando do diagnóstico foi menor do que a referida na literatura, provavelmente devido à generalização do uso do endoscópio. De acordo com o previamente referido, verificou-se que a IBD é uma doença que afecta especialmente animais de raça pura e de porte médio a grande como o Pastor Alemão, o Rottweiler e o Golden Retriever.

Os animais que para além de diarreia e vômito tinham perda de peso e anorexia apresentavam na histopatologia infiltrados moderados a graves. Constatou-se que a maioria das alterações hematológicas e bioquímicas não são específicas de IBD.

Uma vez que o diagnóstico de IBD é moroso e dispendioso, muitos donos não têm a disponibilidade necessária para levarem este exaustivo processo até ao fim. Frequentemente parte-se para a análise histológica sem que todas as outras causas tenham sido excluídas. Esta situação também pode ter ocorrido em alguns animais deste estudo, pelo que é possível que outras afecções como reacções adversas à dieta possam ser em parte responsáveis pelos infiltrados observados. No entanto, o facto de se ter partido para a endoscopia e o diagnóstico ter sido IBD, pressupõe-se que as outras causas tenham sido previamente excluídas.

A correlação entre os valores atribuídos na endoscopia e na histologia a cada cão, permitiu concluir que há evidência de que a gravidade endoscópica possa ser um indício da gravidade histológica. Também se verificou neste trabalho que a maioria dos animais apresenta lesões histopatológicas moderadas.

Apesar da endoscopia ser um excelente meio auxiliar de diagnóstico para detectar alterações da mucosa, a avaliação histológica é sempre necessária para chegar ao diagnóstico definitivo. Infelizmente o diagnóstico de IBD permanece subjectivo, sendo baseado sobretudo na celularidade da lâmina própria. Assim, a caracterização das biopsias é um componente muito importante para o diagnóstico e terapêutica da IBD. A falta de critérios que padronizem as alterações morfológicas e inflamatórias, dificulta a comparação entre estudos e nalguns casos limita mesmo a sua realização. Este trabalho ressalta a importância de haver critérios de avaliação, uma vez que a interpretação das biopsias é largamente subjectiva, variando de um patologista para outro. Também as alterações endoscópicas não estão padronizadas, o que cria uma subjectividade de interpretação sobre o que pode ser considerado como ligeiro, moderado e grave. Também a descrição das lesões visualizadas não é uniforme, pelo que pode levar a erros de interpretação. Um sistema de classificação histológico baseado na arquitectura da mucosa/alterações epiteliais permitirá interpretações mais objectivas das amostras biopsadas.

Espera-se que dentro em breve se possa aplicar o sistema sugerido pelo *Gastrointestinal Standardization Group*.

Este estudo beneficiaria bastante se se tivesse realizado um inquérito elaborado para esse fim, em que os principais parâmetros seriam sempre avaliados e os resultados dos exames complementares de diagnóstico assinalados. A sua utilização traria certamente grandes benefícios, pois facilitaria a comparação da sintomatologia clínica, resultados histológicos e endoscópicos e resposta ao tratamento. Para além disto, a adopção de metodologias padrão e a contínua pesquisa que está a ser efectuada neste campo, permitirá seguramente uma maior rapidez no diagnóstico da IBD. Um maior número de estudos imunohistoquímicos e morfométricos, tanto da mucosa normal como afectada, são necessários para se poder padronizar o quadro lesional histológico e endoscópico. Também terá interesse investigar o papel da microbiota entérica. O investimento que está a ser realizado no desenvolvimento de marcadores de diagnóstico poderá ser decisivo para tornar o diagnóstico mais sensível e mais rápido.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Allen, D.G., Dowling, P.M., Smith, D.A., Pasloske, K. & Woods, J.P. (Eds.). (2005). *Handbook of Veterinary Drugs*. (3rd ed.). USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Allenspach, K., Luckschander, N., Styner, M., Seibold, F., Doherr, M., Aeschbach, D. & Gaschen, F. (2004). Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*, 65(9), 1279-1283.
- Allenspach, K., Steiner, J.M., Shah, B.N., Berghoff, N., Ruaux C., Williams D.A., Blum, J.W. & Gaschen, F. (2006a). Evaluation of gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity in dogs with chronic enteropathy. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), 479-483.
- Allenspach, K., Bergman, P.J., Sauter, S., Gröne, A., Doherr, M.G. & Gaschen, F. (2006b). P-glycoprotein expression in lamina propria lymphocytes of duodenal biopsy samples in dogs with chronic idiopathic enteropathies. *Journal of Comparative Pathology*, 134(1), 1-7.
- Allenspach, K., Rüfenacht, S., Sauter, S., Gröne, A., Steffan, J., Strehlau, G. & Gaschen, F. (2006c). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 239-244.
- Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A. & Gaschen, F. (2007a). Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 700-708.
- Allenspach, K. (2007b). Tests to investigate gastrointestinal diseases in dogs - which markers are actually useful for the practitioner? *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 607-608.
- Ammersbach, M.A.G., Kruth, S.A., Sears, W. & Bienzle, D. (2006). The effect of glucocorticoids on canine lymphocyte marker expression and apoptosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1166-1171.
- Baum, B., Meneses, F., Kleinschmidt, S., Nolte, I. & Hewicker-Trautwein, M. (2007). Age-related histomorphologic changes in the canine gastrointestinal tract: a histologic and immunohistologic study. *World Journal of Gastroenterology*, 13(1): 152-157.
- Benchouai, H.A., Cox, S.R., Schneider, R.P., Boucher, J.F. & Clemence, R.G. (2007). The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs [abstract]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 30(4), 336-344.
- Berghoff, N., Ruaux, C.G., Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2007). Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 29(8), 456-465.
- Biourge, V., Vallet, C., Levesque, A., Sergheraert, R., Chevalier, S. & Robertson, J.L. (1998). The use of probiotics in the diet of dogs. *Journal of Nutrition*, 128(12), 2730-2732.

- Blaser, M.J. & Musser, J.M. (2001). Bacterial polymorphisms and disease in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(4), 391 – 392.
- Braun, L., Lester, S., Kuzma, A.B. & Hosie, S.C. (1996). Gastric dilatation-volvulus in the dog with histological evidence of preexisting inflammatory bowel disease: a retrospective study of 23 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* [abstract], 32(4), 287-290.
- Brellou, G. D., Kleinschmidt, S., Meneses, F., Nolte I. & Hewicker-Trautwein, M. (2006). Eosinophilic Granulomatous Gastroenterocolitis and Hepatitis in a 1-year-old Male Siberian Husky. *Veterinary Pathology*, 43, 1022-1025.
- Brown, C.C., Baker, D.C. & Barker, I.K. (2007). Alimentary and peritoneum: alimentary system. In Jubb, Kennedy & Palmer's, *Pathology of Domestic Animals*. (5th ed.). (pp.102-113). USA: Elsevier Saunders
- Buddington, R.K., Buddington, K.K., Sunvold, G.D. (1999). The influence of fermentable fiber on the small intestine of the dog: intestinal dimensions and transport of glucose and proline. *American Journal of Veterinary Research*, 60(3), 354-358.
- Burgener, I.A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S.N., Boisclair, J., Doherr, M.G. & Jungi, T.W. (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3), 553-560.
- Bush, W.W., Kimmel, S.E., Wosar, M.A. & Jackson M.W. (2001). Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(12), 1732-1734.
- Cave, N.J., Marks, S.L., Kass, P.H., Melli, A.C. & Brophy, M.A. (2002). Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(1), 52-59.
- Cave, N.J. (2003). Chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 51(6), 262-274.
- Cave, N.J. & Guilford, W.G. (2004). A method for in vitro evaluation of protein hydrolysates for potential inclusion in veterinary diets. *Research in Veterinary Science*, 77(3), 231-238.
- Cave, N.J. (2006). Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(6), 1251-1268.
- Chandler, M.L. (2002a). Essentials of nutrition in dogs and cats with gastrointestinal disease. *In Practice*, 24, 528-533.
- Chandler, M.L. (2002b). The chronically diarrhoeic dog - diarrhoea of large intestinal origin. *In Practice*, 24, 71-74.
- Chandler, M.L. (2002c). The chronically diarrhoeic dog - diarrhoea of small intestinal origin. *In Practice*, 24, 18-24.

- Craven, M., Simpson, J.W., Ridyard, A.E. & Chandler, M.L. (2004). Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice*, 45(7), 336-342.
- Czarnecki-Maulden, G. (2008). Enterococcus faecium SF68 as a probiotic for dogs and cats [versão electrónica]. *Proceedings of the 2008 Nestlé Purina Nutrition Forum, St. Louis, EUA, 2-4 October*, p.39-41. Acedido em Jul. 22, 2009 em: <http://www.purina.vet.breederclub.it/eventivnn/2008%20Forum%20Proceedings.pdf>
- Daminet, S.C. (1996). Gluten-sensitive enteropathy in a family of Irish setters. *Canadian Veterinary Journal*, 37(12), 745-746.
- Dandrieux, J.R., Bornand, V.F., Doherr, M.G., Kano, R., Zurbriggen, A. & Burgener, I.A. (2008). Evaluation of lymphocyte apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*, 69(10), 1279-1285.
- Day, M.J., Bilzer, T., Mansell, J., Wilcock, B., Hall, E.J., Jergens, A., Minami, T., Willard, M. & Washabau, R. (2008). Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association gastrointestinal standardization group. *Journal of Comparative Pathology*, 138(1), 1-43.
- Decock, C., Cadiergues, M.C., Larcher, M., Vermot, S. & Franc, M. (2003). Comparison of two techniques for diagnosis of giardiasis in dogs [abstract]. *Parasite*, 10(1), 69-72.
- Delaney, F., O'Brien, R.T. & Waller, K. (2003). Ultrasound evaluation of small bowel thickness compared to weight in normal dogs [abstract]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(5), 577-580.
- DeNovo, R.C. (2003). Diseases of the stomach. In T.R. Tams (Ed.), *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, (2nd ed.). (pp.1-49). USA: Saunders
- Dianda, L., Hanby, A.M., Wright, N.A., Sebesteny, A., Hayday, A.C. & Owen, M.J. (1997). T cell receptor-alpha beta-deficient mice fail to develop colitis in the absence of a microbial environment [abstract]. *American Journal of Pathology*. 150(1), 91-97.
- Dossin, O. & Henroteaux, M. (2004). Diagnosis & treatment of inflammatory bowel disease in dogs. *Waltham Focus*, 14(1), 19-24.
- Duchmann, R., Kaiser, I., Hermann, E., Mayet, W., Ewe, K. & Meyer, K.H. (1995). Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD) [abstract]. *Clinical and Experimental Immunology*, 102(3), 448-455.
- Elwood, C.M., Hamblin, A.S. & Batt, R.M. (1997). Quantitative and qualitative immunohistochemistry of T cell subsets and MHC class II expression in the canine small intestine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 58(3-4), 195-207.
- Elwood, C.M. (1999). Diarrhoea. In J.K. Dunn, *Textbook of Small Animal Medicine*. (pp.58-65). UK: W.B Saunders.

- Fogle, J.E. & Bissett, S.A. (2007). Mucosal immunity and chronic idiopathic enteropathies in dogs. *Compendium on Continuing Education for Veterinarians*, 29(5), 290-302.
- Foster, A.P., Knowles, T.G., Moore, A.H., Cousins, P.D.G., Day, M.J. & Hall, E.J. (2003). Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92(3), 113-124.
- Frias, R., Sankari, S. & Westermarck, E. (2004). ⁵¹Cr-EDTA absorption blood test: an easy method for assessing small intestinal permeability in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(2), 156-159.
- Fujiwara, S., Yasunaga, S., Nakayama, K., Doi, K., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2002). Quantitative analysis of cytokine messenger RNAs in the duodenal mucosa in dogs with small intestinal inflammatory bowel disease [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 327.
- García-Sancho, M., Rodríguez-Franco, F., Sainz, Á., Rodríguez, A., Silván, G. & Illera, J. C. (2005). Serum gastrin in canine chronic lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Canadian Veterinary Journal*, 46(7), 630-634.
- García-Sancho, M. Rodríguez-Franco, F. Sainz, A. Mancho, C., & Rodríguez, A. (2007). Evaluation of Clinical, Macroscopic, and Histopathologic Response to Treatment in Nonhypoproteinemic Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(1), 11-17.
- Gaschen, L., Kircher, P., Lang, J., Gaschen, F., Allenspach, K. & Gröne, A. (2005a). Pattern recognition and feature extraction of canine celiac and cranial mesenteric arterial waveforms: normal versus chronic enteropathy - a pilot study. *Veterinary Journal*, 169(2), 242-250.
- Gaschen, L. (2005b). The role of imaging in dogs and cats with vomiting and chronic diarrhoea. *European Journal of Companion Animal Practice*, 15(2), 197-203.
- Gaschen, L., Kircher, P. (2007). Two-dimensional grayscale ultrasound and spectral Doppler waveform evaluation of dogs with chronic enteropathies. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(3), 122-127.
- Gaschen, L., Kircher, P., Stüssi, A., Allenspach, K., Gaschen, F., Doherr, M. & Gröne, A. (2008). Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(1), 56-64.
- German, A.J., Martin, M.A., Papasouliotis, K., Hall, E.J. (1998a). Assessment of a breath collection technique and portable breath hydrogen monitor for use in cats and dogs. *Research in Veterinary Science*, 65(2), 173-175.
- German, A.J., Bland, P.W., Hall, E.J. & Day, M.J. (1998b). Expression of major histocompatibility complex class II antigens in the canine intestine. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 61(2-4), 171-180.

- German, A.J., Hall, E.J. & Day, M.J. (1999a). Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *Journal of Comparative Pathology*, 120, 129-145.
- German, A.J., Hall, E.J., Moore, P.F., Ringler, D.J., Newman, W. & Day, M.J. (1999b). The distribution of lymphocytes expressing $\alpha\beta$ ϵ $\gamma\delta$ T-cell receptors, and the expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 in the canine intestine. *Journal of Comparative Pathology*. 121(3), 249-263.
- German, A.J., Hall, E.J., Kelly, D.F., Watson, A.D. & Day, M.J. (2000a). An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 122(2-3), 163-175.
- German, A.J., Helps, C.R., Hall, E.J. & Day, M.J. (2000b). Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(1), 7-17.
- German, A.J., Hall, E.J. & Day, M.J. (2001). Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 14-25.
- German, A.J., Holden, D.J., Hall, E.J. & Day, M.J. (2002). Eosinophilic diseases in two Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Small Animal Practice*, 43(12), 533-538.
- German, A.J., Hall, E.J. & Day, M.J. (2003a). Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(1), 8-20.
- German, A.J., Day, M.J., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A. & Hall, E.J. (2003b). Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17(1), 33-43.
- German A.J. (2006). Update on inflammatory bowel disease [versão electrónica]. *Proceedings of the 31st Congress of the World Small Animal Veterinary Association, Prague, Czech Republic, 11-14 October*, p.15-17. Acedido em Jun. 10, 2009 em: http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/art_lectures/German1.pdf?LA=1
- German, A.J. (2009). Gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy*, (14th ed.). (pp.501-506). USA: Saunders Elsevier.
- Glickman, L.T., Glickman, N.W., Schellenberg, D.B., Raghavan, M. & Lee, T.L. (2000a). Incidence of and breed-related risk factors for gastric dilatation-volvulus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(1), 40-45.
- Glickman, L.T., Glickman, N.W., Schellenberg, D.B., Raghavan, M. & Lee, T.L. (2000b). Non-dietary risk factors for gastric dilatation-volvulus in large and giant breed dogs [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(10), 1492-1499.
- Goldstone, R.T. (1995). Introduction and overview of geriatrics. In R.T. Goldstone & J.D. Hoskins (Eds.), *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat*. USA: W.B. Saunders Company.

- Greger, D.L., Gropp, F., Morel, C., Sauter, S. & Blum, J.W. (2006). Nuclear receptor and target gene mRNA abundance in duodenum and colon of dogs with chronic enteropathies. *Domestic Animal Endocrinology*, 31, 327-339.
- Gross, M.E., Dodam, J.R. & Faunt, K.K. (2005). Anesthetic considerations for endoscopy. In T.C. McCarthy (Ed.), *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner*, (pp.21-29). USA: Elsevier.
- Guilford, W.G. (1996). Idiopathic inflammatory bowel diseases. In W.G. Guilford, D.A. Williams, S.A. Center, D.J. Meyer & D.R. Strombeck (Eds.), *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. (3rd ed.). (pp. 451-486). USA: W.B. Saunders Company.
- Guilford, W.G. & Matz, M.E. (2003). The nutritional management of gastrointestinal tract disorders in companion animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 51(6), 284-291.
- Guilford, W.G. (2005). Upper gastrointestinal endoscopy. In T.C. McCarthy (Ed.), *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner*, (pp.279-321). USA: Elsevier.
- Gunawardana, S.C., Jergens, A.E., Ahrens, F.A. & Niyo, Y. (1997). Colonic nitrite and immunoglobulin G concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 211(3), 318-321.
- Hall, E.J. (1994). Small intestinal disease – is endoscopic biopsy the answer? [abstract]. *Journal of Small Animal Practice*, 35(8), 408-414.
- Hall, E.J. (1999). Clinical laboratory evaluation of small intestinal function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(2), 441-469.
- Hall, E.J., & German, A.J. (2005). Gastrointestinal disease: diseases of the small intestine. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (pp. 1332-1378). USA: Elsevier Saunders.
- Hall, E.J. (2007). Genetics of GI disease. *Proceedings of the 32nd Annual World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, Sidney, Australia, 19-23, August, Sydney: WSAVA.
- Heilmann, R.M., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2008a). Development and analytic validation of a radioimmunoassay for the quantification of canine calprotectin in serum and feces from dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(7), 845-853.
- Heilmann, R.M., Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2008b). Purification and partial characterization of canine calprotectin. *Biochimie*, 90(9), 1306-1315.
- Hinton, L.E., McLoughlin, M.A., Johnson, S.E. & Weisbrode, S.E. (2002). Spontaneous gastroduodenal perforation in 16 dogs and seven cats (1982-1999). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(2), 176-187.
- Hostutler, R.A., Luria, B.J., Johnson, S.E., Weisbrode, S.E., Sherding, R.G., Jaeger, J.Q. & Guilford, W.G. (2004). Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 499-504.

- Isaacs, K.L., Lewis, J.D., Sandborn, W.J., Sands, B.E. & Targan, S.R. (2005). State of the art: IBD therapy and clinical trials in IBD [abstract]. *Inflammatory Bowel Disease*, 11(1), 3-12.
- Jacobs, G., Collins-Kelly, L., Lappin, M. & Tyler, D. (1990). Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4(2), 45-53.
- Jergens, A.E., Moore, F.M., Haynes, J.S. & Miles, K.G. (1992). Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 201(10), 1603-1608.
- Jergens, A.E., Moore, F.M., Kaiser, M.S., Haynes, J.S. & Kinyon, J.M. (1996). Morphometric evaluation of immunoglobulin A-containing and immunoglobulin G-containing cells and T cells in duodenal mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease or nonspecific gastroenteritis. *American Journal of Veterinary Research*. 57(5), 697-704.
- Jergens, A.E., Andreasen, C.B., Hagemoser, W.A., Ridgway, J. & Campbell, K.L. (1998a). Cytologic examination of exfoliative specimens obtained during endoscopy for diagnosis of gastrointestinal tract disease in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(12), 1755-1759.
- Jergens, A.E., Carpenter, S.L. & Wannemuehler, F.A. (1998b). Molecular detection of inducible nitric oxide synthase in canine inflammatory bowel disease [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(3), 205.
- Jergens, A.E., Gamet, Y., Moore, F.M., Niyo, Y., Tsao, C. & Smith, B. (1999a). Colonic lymphocyte and plasma cell populations in dogs with lymphocytic-plasmacytic colitis [abstract]. *American Journal of Veterinary Research*. 60(4), 515-520.
- Jergens, A.E. & Moore, F.M. (1999b). Endoscopic biopsy specimen, collection and histopathologic considerations. In T.R. Tams, *Small Animal Endoscopy*, (2nd ed.). (pp.323-340). USA: Mosby.
- Jergens, A.E. (1999c). Inflammatory bowel disease: current perspectives. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(2), 501-521.
- Jergens, A.E. (2002). Inflammatory bowel disease in the dog and cat. *Proceedings of the 27th World Small Animal Veterinary Association Congress*, Granada, Spain, 3-6 October, p.238-240. Granada: AVEPA.
- Jergens, A.E., Schreiner, C.A., Frank, D.E., Niyo, Y., Ahrens, F.E., Eckersall, P.D., Benson, T.J. & Evans, R. (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(3), 291-297.
- Jergens, A.E. (2004). Clinical Assessment of Disease Activity for Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(6), 437-445.
- Jergens, A.E. (2007). Current and emerging options for IBD therapy. *Proceedings of the 17th European College of Veterinary Internal Medicine for Companion Animals Congress*, Budapest, Hungary, 15-17 September, p.165-167. Budapest: ECVIM-CA.

- Kathrani, A., Steiner, J.M., Suchodolski, J., Eastwood, J., Syme, H., Garden, O.A. & Allenspach, K. (2009). Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of Small Animal Practice*, 50(3), 126-132.
- Kealy, J.K. & McAllister, H. (2005). The abdomen: the small intestine. In J.K. Kealy & H. McAllister, *Diagnostic Radiology & Ultrasound of the Dog and Cat*, (4th ed.). (pp.77-92).
- Keats, M.M., Weeren, R., Greenlee, P., Evans, K.L., & Minihan, A.C. (2004). Investigation of Keyes skin biopsy instrument for intestinal biopsy versus a standard biopsy technique. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 405-410.
- Kimmel, S.E., Waddell, L.S. & Michel, K.E. (2000). Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 703-706.
- Kleinschmidt, S., Meneses, F., Nolte, I. & Hewicker-Trautwein, M. (2006). Retrospective study on the diagnostic value of full-thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. *Veterinary Pathology*, 43(6), 1000-1003.
- Kleinschmidt, S., Meneses, F., Nolte, I. & Hewicker-Trautwein, M. (2007). Characterization of mast cell numbers and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 120(3-4), 80-92.
- Kleinschmidt, S., Meneses, F., Nolte, I. & Hewicker-Trautwein, M. (2008). Distribution of mast cell subtypes and immune cell populations in canine intestines: evidence for age-related decline in T cells and macrophages and increase of IgA-positive plasma cells. *Research in Veterinary Science*, 84(1), 41-48.
- Kobayashi, S., Ohno, K., Uetsuka, K., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2007). Measurement of intestinal mucosal permeability in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(7), 745-749.
- Kühn, R., Löhler, J., Rennick, D., Rajewsky, K. & Müller, W. (1993). Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis [abstract]. *Cell*, 75(2), 263-274.
- Kull, P.A., Hess, R.S., Craig, L.E., Saunders, H.M. & Washabau, R.J. (2001). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(2), 197-202.
- Lane, I.F., Miller, E. & Twedt, D.C. (1999). Parenteral nutrition in the management of a dog with lymphocytic-plasmacytic enteritis and severe protein-losing enteropathy. *Canadian Veterinary Journal*, 40(10), 721-724.
- Leib, M.S. (2000). Treatment of chronic idiopathic large-bowel diarrhea in dogs with a highly digestible diet and soluble fiber: a retrospective review of 37 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 27-32.

- Littman, M.P., Dambach, D.M., Vaden, S.L. & Giger, U. (2000). Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 68-80.
- Locher, C., Tipold, A., Welle, M., Busato, A., Zurbriggen, A. & Griot-Wenke, M.E. (2001). Quantitative assessment of mast cells and expression of IgE protein and mRNA for IgE and interleukin 4 in the gastrointestinal tract of healthy dogs and dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. 62(2), 211-216.
- Luckschander, N., Allenspach, K., Hall, J., Seibold, F., Gröne, A., Doherr, M.G. & Gaschen, F. (2006). Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(2), 221-227.
- Luckschander, N., Hall, J.A., Gaschen, F., Forster, U., Wenzlow, N., Hermann, P., Allenspach, K., Dobbelaere, D., Burgener, I.A. & Welle, M. (2009). Activation of nuclear factor- κ B in dogs with chronic enteropathies [versão electrónica]. Acedido em Set. 25, 2009 em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD5-4X24VJ3-2&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=71b149c400a16fa7c96ac636b681a5c7
- Majo, M.D., Pugliese, M., Galia, S., Mazzullo, G., Camera, E.L. & Fera, M.T. (2008). Cytokine mRNA quantification in gastro-intestinal biopsies of dogs with idiopathic chronic enteropathies by Real Time RT-PCR: preliminary results. *Veterinary Research Communications*, 32(1), 275-277.
- Mansell, J. & Willard, M.D. (2003). Biopsy of the gastrointestinal tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(5), 1099-1116.
- Marks, S.L., Melli, A., Kass, P.H., Jang, S.S., Barkhoodarian, A. & Hirsh, D.C. (1999). Evaluation of methods to diagnose *Clostridium perfringens*-associated diarrhea in dogs [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214(3), 357-360.
- Marks, S.L., Laflamme, D.P. & McAloose, D. (2002). Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease. *Veterinary Therapeutics*, 3(2), 109-118.
- Marks, S.L. (2003). Advances in dietary management of gastrointestinal disease. *Proceedings of the 28th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association Bangkok, Thailand, 24-27 October*, p.12-16. Acedido em Jul. 22, 2009 em: <http://www.eukanuba-scienceonline.com/download/symposia/5/Advances in Dietary Management of Gastrointestinal Disease.pdf>
- Matz, M.E. & Guilford, W.G. (2003). Laboratory procedures for the diagnosis of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *New Zealand Veterinary Journal*, 51(6), 292-301.

- Matz, M.E. (2005). Clinical manifestations of disease: diarrhea. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (pp. 374-377). USA: Elsevier Saunders.
- McCann, T.M., Ridyard, A.E., Else, R.W. & Simpson, J.W. (2007). Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 620-625.
- McQuaid, K.R. (2004). Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases: drugs used to treat inflammatory bowel disease (IBD). In B.G. Katzung (ed.), *Basic & Clinical Pharmacology*. (9th ed.). (pp.1053-1057). USA: McGraw-Hill.
- Melgarejo, T., Williams, D.A. & Asem, E.K. (1998). Enzyme-linked immunosorbent assay for canine alpha 1-protease inhibitor. *American Journal of Veterinary Research*, 59(2), 127-130.
- Melgarejo, T., Williams, D.A., O'connell, N.C. & Setchell, K.D.R. (2000). Serum unconjugated bile acids as a test for intestinal bacterial overgrowth in dogs. *Digestive Diseases and Sciences*, 45(2), 407-414.
- Mellanby, R.J., Mellor, P.J., Roulois, A., Baines, E.A., Mee, A.P., Berry, J.L. & Herrtage, M.E. (2005). Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *Journal of Small Animal Practice*, 46(7), 345-351.
- Moore, L.E. (2003). The advantages and disadvantages of endoscopy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 250-253.
- Münster, M. (1993). Effizienz der Endoskopie bei Magen-Darm-Erkrankungen von Hund und Katze. *Der praktische Tierarzt*, 4, 309-312.
- Münster, M. (1995). Die lympho-plasmazelluläre Enteritis bei Hund und Katze – klinische Befunde und Therapieergebnisse. *Kleintierpraxis*, 40(8), 581-590.
- Münster, M., Hörauf, A. & Bilzer, T. (2006). Bestimmung des Krankheitsschweregrades und des Ergebnisses diätetischer, antibiotischer und immunssuppressiver Interventionen durch Anwendung des caninen IBD Aktivitätsindex bei 21 Hunden mit chronisch entzündlicher Darmkrankheit. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 119(11-12), 493-505.
- Murphy, K.F., German, A.J., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A. & Hall, E.J. (2003a). Fecal α 1-proteinase inhibitor concentration in dogs receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(3), 136-139.
- Murphy, K.F., German, A.J., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Williams, D.A. & Hall, E.J. (2003b). Fecal alpha1-proteinase inhibitor concentration in dogs with chronic gastrointestinal disease [abstract]. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(2), 67-72.
- Otabe, K., Sugimoto, T., Jinbo, T., Honda, M., Kitao, S., Hayashi, S., Shimizu, M. & Yamamoto, S. (2000a). Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera [abstract]. *Veterinary Research Communications*, 22(2), 77-85.

- Otabe, K., Ito, T., Sugimoto, T. & Yamamoto, S. (2000b). C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Laboratory Animals*, 34(4), 434-438.
- Parnell, N.K. (2009). Gastrointestinal diseases: chronic colitis. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (eds.), *Kirk's current veterinary therapy*, (14th ed.). (pp.515-520). USA: Saunders Elsevier.
- Penninck, D., Smyers, B., Webster, C.R.L., Rand, W. & Moore, A.S. (2003). Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(5), 570-575.
- Peters, I.R., Calvert, E.L., Hall, E.J. & Day, M.J. (2004) Measurement of immunoglobulin concentrations in the feces of healthy dogs. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 11(5), 841-848.
- Peters, I.R., Helps, C.R., Calvert, E.L., Hall, E.J. & Day, M.J. (2005). Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 644-653.
- Peterson, P.B. & Willard, M.D. (2003). Protein-losing enteropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(5), 1061-1082.
- Prescott, L.M., Harley, J.P. & Klein, D.A. (2005). *Microbiology*. (6th ed.). USA: McGraw-Hill.
- Richter, K.P. (2005). Endoscopic evaluation of the colon. In T.C. McCarthy (Ed.), *Veterinary endoscopy for the small animal practitioner*, (pp.323-355). USA: Elsevier.
- Ridgway, J., Jergens, A.E. & Niyo, Y. (2001). Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1), 65-74.
- Ridyard, A.E., Nuttall, T.J., Else, R.W., Simpson, J.W. & Miller, H.R.P. (2002). Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 86(3-4), 205-214.
- Riedesel, E.A. (2007). The small bowel. In D.E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, (5th ed.). (pp.770-791). USA: Saunders.
- Rinkinen, M., Jalava, K., Westermarck, E., Salminen, S. & Ouwehand, A.C. (2003). Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine enteric pathogens: a risk factor for intestinal *Enterococcus faecium* colonization? [abstract]. *Veterinary Microbiology*, 92, 111-119.
- Ristic, J.M.E. & Stidworthy M.F. (2002). Two cases of severe iron-deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, 43(2), 80-83.

- Roth, L., Walton, A.M., Leib, M.S. & Burrows, C.F. (1990a). A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2(4), 257-262.
- Roth, L., Leib, M.S., Davenport, D.J. & Monroe, W.E. (1990b). Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(4), 635-638.
- Rousseau, M. (2005). Severe lymphocytic-plasmacytic and atrophic gastritis, as well as, predominantly eosinophilic, severe enteritis, in a 19-month-old Labrador retriever. *Canadian Veterinary Journal*, 46(3), 264-267.
- Rudorf, H., Van Schaik, G., O'Brien, R.T., Brown P.J., Barr, F.J. & Hall, E.J. (2005). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of small animal practice*, 46(7), 322-326.
- Rutgers, H.C., Batt, R.M., Elwood, C.M. & Lamport, A. (1995). Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(2), 187-193.
- Rychlik, A., Nieradka, R., Kander, M., Depta, A., Nowicki, M. & Sarti, K. (2007). Usefulness of endoscopic examination for the diagnosis of inflammatory bowel disease in the dog. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 10(2), 113-118.
- Sadlack, B., Merz, H., Schorle, H., Schimpl, A., Feller, A.C. & Horak, I. (1993). Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene [abstract]. *Cell*. 75(2), 203-205.
- Sauter, S.N., Allenspach, K., Gaschen, F., Gröne, A., Ontsouka, E. & Blum, J.W. (2005). Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: modulation by probiotic bacteria. *Domestic Animal Endocrinology*, 29(4), 605-622.
- Sauter, S.N., Benyacoub, J., Allenspach, K., Gaschen, F., Ontsouka, E., Reuteler, G., Cavadini, C., Knorr, R. & Blum, J.W. (2006). Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet [abstract]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(7-8), 269-277.
- Schiffrin, E.J. & Blum, S. (2002). Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(3), 60-64.
- Schreiner, N.M., Gaschen, F., Gröne, A., Sauter, S.N. & Allenspach, K. (2008). Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1079-1083.
- Schwarz, T. & Biery, D.N. (2007). Large bowel. In D.E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, (5th ed.). (pp.770-791). USA: Saunders.
- Sherding, R.G. (2003). Diseases of the large intestine. In T.R. Tams, *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, (2nd ed.). (pp.251-281). USA: Saunders.

- Shih, D.Q. & Targan, S.R. (2008). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(3), 390-400.
- Simpson, K.W. (2005). Gastrointestinal disease: diseases of the stomach. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (pp. 1310-1331). USA: Elsevier Saunders.
- Simpson, K.W., Dogan, B., Rishniw, M., Goldstein, R.E., Klaessig, S., McDonough, P.L., German, A.J., Yates, R.M., Russell, D.G., Johnson, S.E., Berg, D.E., Harel, J., Bruant, G., McDonough, S.P. & Schukken, Y.H. (2006). Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity*, 74(8), 4778-4792.
- Simpson, K.W. (2009). Gastrointestinal diseases: canine ulcerative colitis. In J.D. Bonagura & D.C. Twedt (eds.), *Kirk's current veterinary therapy*. (14th ed.). (pp.521-523). USA: Saunders Elsevier.
- Skelly, M.M., Logan, R.F., Jenkins, D., Mahida, Y.R. & Hawkey, C.J. (2002). Toxicity of mycophenolate mofetil in patients with inflammatory bowel disease [abstract]. *Inflammatory Bowel Disease*, 8(2), 93-97.
- Snoeck, V., Peters, I.R. & Cox, E. (2006). The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Veterinary Research*, 37(3), 455-467.
- Spichiger, A.C., Allenspach, K., Zbinden, Y., Doherr, M.G., Hiss, S., Blum, J.W. & Sauter, S.N. (2006). Plasma insulin-like growth factor-1 concentration in dogs with chronic enteropathies. *Veterinari Medicina*, 51(1), 35-43.
- Spillman, T., Wiberg, M.E., Teigelkamp, S., Failing, K., Chaudhry, Y.S., Kirsch, A., Eifler, R., Westermarck, E., Eigenbrodt, E. & Sziegoleit, A. (2000). Canine faecal pancreatic elastase (cE1) in dogs with clinical exocrine pancreatic insufficiency, normal dogs and dogs with chronic enteropathies. *The European Journal of Comparative Gastroenterology*, 5(2), 1-6.
- Steiner, J.M., Williams, D.A. & Moeller, E.M. (2000). Development and validation of a method for simultaneous separation and quantification of 5 different sugars in canine urine. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 64(3), 164-170.
- Steiner, J.M., Williams, D.A. & Moeller, E.M. (2003). Kinetics of urinary recovery of five sugars after orogastric administration in healthy dogs [abstract]. *American Journal of Veterinary Research*, 63(6), 845-848.
- Steiner, J.M. (2005a). Clinical manifestations of disease: diarrhea. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (pp. 137-140). USA: Elsevier Saunders.
- Steiner, J.M. (2005b). Laboratory evaluation of gastrointestinal disease. In E.J. Hall, J.W. Simpson & D.A. Williams (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline gastroenterology*, (2nd ed.). (pp.13-21). UK: BSAVA.

- Stokes, C. & Waly, N. (2006). Mucosal defence along the gastrointestinal tract of cats and dogs. *Veterinary Research*, 37(3), 281-293.
- Stokes, J.E., Kruger, J.M., Mullaney, T., Holan, K. & Schall, W. (2001). Histiocytic ulcerative colitis in three non-boxer dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(5), 461-465.
- Stonehewer, J., Simpson, J.W., Else, R.W. & Macintyre, N. (1998). Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Research in Veterinary Science*, 65, 59-63.
- Stroup, S.T., Behrend, E.N., Kemppainen, R.J. & Smith-Carr, S. (2006). Effects of oral administration of controlled-ileal-release budesonide and assessment of pituitary-adrenocortical axis suppression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(7), 1173-1178.
- Sturgess, C.P. (1999). Diseases of the alimentary tract. In J.K. Dunn, *Textbook of small animal medicine*. (pp.571-667). UK: WB Saunders.
- Sturgess, K. (2005). Diagnosis and management of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats. *In Practice*, 27, 293-301.
- Suchodolski, J.S. & Steiner, J.M. (2003). Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 203-210.
- Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Fetz, K. & Williams, D.A. (2005a). Assessment of the qualitative variation in bacterial microflora among compartments of the intestinal tract of dogs by use of a molecular fingerprinting technique. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), 1556-1562.
- Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Fetz, K., Berghoff, N. & Williams, D.A. (2005b). Development of a ¹³C-glycocholic acid blood test to assess bacterial metabolic activity of the small intestine in canines. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 69(4), 313-317.
- Suchodolski, J.S., Morris, E.K., Allenspach, K., Jergens, A.E., Harmoinen, J.A., Westermarck, E. & Steiner, J.M. (2008). Prevalence and identification of fungal DNA in the small intestine of healthy dogs and dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Microbiology*, 132(3-4), 379-388.
- Sutherland-Smith, J., Penninck, D.G., Keating, J.H. & Webster, C.R. (2007). Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(1), 51-57.
- Swerdlow, M.P., Kennedy, D.R., Kennedy, J.S., Washabau, R.J., Henthorn, P.S., Moore, P.F., Carding, S.R. & Felsburg, P.J. (2006). Expression and function of TLR2, TLR4, and Nod2 in primary canine colonic epithelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114(3-4), 313-319.
- Szaran, J., Sorensen, S.H., Proud, F.J., Rutgers, H.C., Markwell, P., Adam, A. & Batt, R.M. (1997). A blood test for intestinal permeability and function: A new tool for the


- diagnosis of chronic intestinal disease in dogs [abstract]. *Clinica Chimica Acta*, 264 (1), 103-115.
- Tams, T.R. (1999a). Endoscopic examination of the small intestine. In T.R. Tams, *Small Animal Endoscopy*, (2nd ed.). (pp.173-216). USA: Mosby.
- Tams, T.R. (1999b). Gastroscopy. In T.R. Tams, *Small Animal Endoscopy*, (2nd ed.). (pp.97-172). USA: Mosby.
- Tams, T.R. (2003a). Chronic diseases of the small intestine. In T.R. Tams, *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, (2nd ed.). (pp.211-250). USA: Saunders.
- Tams, T.R. (2003b). Gastrointestinal symptoms. In T.R. Tams, *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, (2nd ed.). (pp.1-49). USA: Saunders.
- Tanaka H, Nakayama M, Takase K. (2003). Histiocytic ulcerative colitis in a French bulldog [abstract]. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65(3), 431-433.
- Tennant, B. (Ed.). (2005). *BSAVA Small animal formulary*. (5th ed.). UK: BSAVA.
- Togawa, J., Nagase, H., Tanaka, K., Inamori, M., Umezawa, T., Nakajima, A., Naito, M., Sata, S., Saito, T. & Sekihara, H. (2002). Lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283(1), 187-195.
- Tress, U., Suchodolski, J.S., Williams, D.A. & Steiner, J.M. (2006). Development of a fecal sample collection strategy for extraction and quantification of fecal immunoglobulin A in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(10), 1756-1759.
- Tumulty, J.W., Broussard, J.D., Steiner, J.M., Peterson, M.E. & Williams, D.A. (2004). Clinical effects of short-term oral budesonide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(2), 120-123.
- Urquhart, G.M., Armour, J., Duncan, J.L., Dunn, A.M. & Jennings, F.W. (1998). *Parasitologia Veterinária*. (2^a edição). Brasil: Guanabara Koogan.
- Vaden, S.L., Sellon, R.K., Melgarejo, L.T., Williams, D.A., Trogon, M.M., VanCamp, S.D. & Argenzio, R.A. (2000a). Evaluation of intestinal permeability and gluten sensitivity in Soft-Coated Wheaten Terriers with familial protein-losing enteropathy, protein-losing nephropathy, or both. *American Journal of Veterinary Research*, 61(5), 518-524.
- Vaden, S.L., Hammerberg, B., Davenport, D.J., Orton, S.M., Trogon, M.M., Melgarejo, L.T., VanCamp, S.D. & Williams, D.A. (2000b). Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 60-67.
- Valentine, B.A. (2005). Endoscopic biopsy handling and histopathology. In T.C. McCarthy (Ed.), *Veterinary Endoscopy for the Small Animal Practitioner*, (pp.31-47). USA: Elsevier.

- Van Der Gaag, I., Happe, R.P. & Wolvekamp W.Th.C. (1983). Eosinophilic gastroenteritis complicated by partial ruptures and a perforation of the small intestine in a dog [abstract]. *Journal of Small Animal Practice*, 24(9), 575-581.
- Van der Gaag, I. & Happé, R.P. (1990). The histological appearance of peroral small intestinal biopsies in clinically healthy dogs and dogs with chronic diarrhea [abstract]. *Zentralblatt für Veterinärmedizin - Reihe A*, 37(6):401-16.
- Van Kruiningen, H.J., Civco, I.C. & Cartun, R.W. (2005). The comparative importance of *E. coli* antigen in granulomatous colitis of boxer dogs [abstract]. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 113(6), 420-425.
- Washabau, R.J., & Holt, D.E. (2005). Gastrointestinal disease: diseases of the large intestine. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (pp. 1378-1420). USA: Elsevier Saunders.
- Webb C.B., McCord, K.W. & Twedt, D.C. (2007). Rectal strictures in 19 dogs: 1997-2005. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(6), 332-336.
- Weese, J.S., Staempfli, H.R., Prescott, J.F., Kruth, S.A., Greenwood, S.J. & Weese, H.E. (2001). The roles of *Clostridium difficile* and enterotoxigenic *Clostridium perfringens* in diarrhea in dogs [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 374-378.
- Weese, J.S. & Anderson, M.E. (2002). Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG, a potential probiotic in dogs [abstract]. *Canadian Veterinary Journal*, 43(10), 771-774.
- Weichselbaum, R.C., Feeney, D.A. & Hayden, D.W. (1994). Comparison of upper gastrointestinal radiographic findings to histopathologic observations: a retrospective study of 41 dogs and cats with suspected small bowel infiltrative disease (1985 to 1990) [abstract]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35(6), 418-426.
- Weiner, H.L. (1994). Oral tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 10762-10765.
- Werling, D. & Jungi, T.W. (2003). Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 91(1), 1-12.
- Westermarck, E., Frias, R. & Skrzypczak, T. (2005a). Effect of diet and tylosin on chronic diarrhea in beagles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 822-827.
- Westermarck, E., Skrzypczak, T., Harmoinen, J., Steiner, J.M., Ruaux, C.G., Williams, D.A., Eerola, E., Sundbäck, P. & Rinkinen, M. (2005b). Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 177-186.
- Willard, M.D. (1999). Colonoscopy. In T.R. Tams, *Small Animal Endoscopy*, (2nd ed.). (pp.217-235). USA: Mosby.
- Willard, M.D. (2001a). Colonoscopy, proctoscopy and ileoscopy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(4), 657-669.

- Willard, M.D., Lovering, S.L., Cohen, N.D. & Weeks, B.R. (2001b). Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(4), 474-479.
- Willard, M.D., Jergens, A.E., Duncan, R.B., Leib, M.S., McCracken, M.D., DeNovo, R.C., Helman, R.G., Slater, M.R. & Harbison, J.L. (2002). Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(8), 1177-1182.
- Willard, M.D., Mansell, J., Fosgate, G.T., Gualtieri, M., Olivero, D., Lecoindre, P., Twedt, D.C., Collett, M.G., Day, M.J., Hall, E.J., Jergens, A.E., Simpson, J.W., Else, R.W. & Washabau, R.J. (2008). Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1084-1089.
- Willard, M.D. (2009). Digestive system disorders: diagnostic tests for the alimentary tract. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (4th ed.). (pp. 351-476). USA: Mosby Elsevier.
- Xenoulis, P.G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J.M., Van House, A.M. & Suchodolski, J.S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 579-589.
- Yamasaki, K., Suematsu, H. & Takahashi, T. (1996). Comparison of gastric and duodenal lesions in dogs and cats with and without lymphocytic-plasmacytic enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(1), 95-97.
- Yuki, M., Sugimoto, N., Takahashi, K., Otsuka, H., Nishii, N., Suzuki, K., Yamagami, T. & Ito, H. (2006). A case of protein-losing enteropathy treated with methotrexate in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68(4), 397-399.
- Zentek, J., Fricke, S., Hewicker-Trautwein, M., Ehinger, B., Amtsberg, G. & Baums, C. (2004). Dietary protein source and manufacturing processes affect macronutrient digestibility, fecal consistency, and presence of fecal *Clostridium perfringens* in adult dogs [abstract]. *Journal of Nutrition*, 134, 2158-2161.
- Zentek, J., Hellweg, P., Khol-parisini, A., Weingart, C., Kohn, B. & Münster, M. (2007a). Chronisch entzündliche gastrointestinale Erkrankungen bei Hund und Katze. *Kleintierpraxis*, 52(6), 356-367.
- Zentek, J. (2007b). Probiotic therapy for GI disease in companion animals. *Proceedings of the 17th European College of Veterinary Internal Medicine for Companion Animals Congress*, Budapest, Hungary, 15-17 September, p.171-172. Budapest: ECVIM-CA.
- Zoran, D.L. (2001). Gastroduodenoscopy in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 31(4), 631-56.
- Zoran, D.L. (2003). Nutritional management of gastrointestinal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 211-217.

V. ANEXOS

ANEXO 1: Parâmetros de referência

Veterinärmedizinische Universität Wien Department für Pathobiologie Laboratoriumsmedizin Veterinärplatz 1, A-1210 Wien, Tel.: +43-1-25077/5110 Leitung: A.Prof.Dr. Ilse Schwendenwein		 www.vu-wien.ac.at/zentrallabor zentrallabor@vu-wien.ac.at	
Dono:		Pedido por:	
Telefone:		Data:	
Raça, NOME, gênero			
Idade:			
Data de nascimento:			
Número da ficha:			
	Valor	Parâmetro de referência	Alteração ↑↓
Hematologia			
Eritrócitos	/μl	5.50 – 8.00	
Hemoglobina	g/dl	12.0 – 18.0	
Hematócrito	%	37.00 – 55.00	
VCM	fl	60.0 – 77.0	
HCM	pg	19.0 – 24.5	
CHCM	g/dl	31.0 – 34.0	
Reticulócitos	/μl	> 60000.0	
Plaquetas	/μl	150 - 500	
Leucócitos	/μl	6000.0 – 15000.0	
Contagem diferencial			
Neutrófilos não segmentados	%	< 4.0	
Neutrófilos segmentados	%	55.0 – 75.0	
Linfócitos	%	13.0 – 30.0	
Monócitos	%	< 5.0	
Eosinófilos	%	< 4.0	
Basófilos	%	< 1.0	

Neutrófilos não segmentados	/μl	< 500	
Neutrófilos segmentados	/μl	3300.00 – 11250.00	
Linfócitos	/μl	780.00 – 4500.00	
Monócitos	/μl	< 500.00	
Eosinófilos	/μl	< 800.00	
Basófilos	/μl	< 150.00	
Bioquímicas			
Glucose	mg/dl	55.0 - 90.0	
Creatinina	mg/dl	0.4 – 1.2	
Ureia	mg/dl	20.0 – 40.0	
Proteínas totais	g/dl	6.00 – 7.50	
Albumina	g/dl	2.58 – 4.73	
ALT	U/L	< 80	
FAS	U/L	<130	
Lipase	U/L	<125	
Amilase	U/L	< 1650	
Sódio	mmol/ L	140 – 152	
Potássio	mmol/ L	3.6 – 5.6	
Cálcio	mmol/ L	2.4 – 3.00	
Fósforo	mmol/ L	0.9 – 1.6	
cTLI	ng/ml	5.00 – 35.00	
cPLI	μg/L	≤ 200 μg/L: sem suspeita de pancreatite 201 – 399 μg/L: duvidoso ≥ 400μg/L: suspeita de pancreatite	
Folato	μg/L	3.7 – 8.8	
Cobalamina	ng/L	200.0 - 490	

ANEXO 2: Quadro resumo relativo às principais alterações dos pacientes

NÚMERO	NOME	RAÇA	PESO (KG)	SEXO	IDADE (ANOS)	DIARREIA	VÔMITO	OUTROS SINAIS	OUTROS SINAIS	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO
1	Afra	Indeterminada	20	F	7,9	✓	✓	Dor abdominal	–	1	1	0	0
2	Nana	Indeterminada	8	F	12,1	✓	✓	Dor abdominal	–	1	2	2	2
3	Lola	Pastor Alemão	27	MC	2,8	✓	✗	Dor abdominal	Borborígmicos	0	2	2	0
4	Ghost	Cocker Spaniel	15	M	1,7	✓	✗	Dor abdominal	–	0	1	0	0
5	Baghira	Boxer	34	MC	2,2	✓	✗	Flatulência	Dor abdominal	0	2	3	2
6	Sam	Shar Pei	26	M	5,7	✓	✗	Anorexia	–	0	2	2	3
7	Joey	Havanês	8	MC	5,2	✓	✓	Cólicas	Dor abdominal	1	2	2	2
8	Siri	Pinscher anão	3	FC	3,8	✓	✓	–	–	1	2	3	1
9	Merlin	Dogue de Bordéus	37	MC	4,5	✓	✓	Flatulência	–	1	3	2	3
10	Orange	Magyar Vizsla	17	F	4,5	✓	✓	–	–	1	2	2	2
11	Asta	Brandlbracke	18	FC	1,1	✗	✓	–	–	3	1	0	0
12	Harry	Indeterminada	23	MC	12,1	✓	✗	Anorexia	–	3	3	2	3
13	Aron	Indeterminada	25	M	1	✓	✓	Dor abdominal	Anorexia	1	1	2	0
14	Jessy	Rottweiler	33	F	7,9	✓	✗	Dor abdominal	Anorexia	1	3	0	0
15	Jimmy	Indeterminada	22	M	5,8	✓	✗	Dor abdominal	–	1	3	2	2
16	Joy	Whippet	20	M	6,3	✓	✓	Dor abdominal	Borborígmicos	2	3	2	2
17	Brutus	Rottweiler	32	M	0,8	✓	✗	Dor abdominal	–	2	2	0	1
18	Maxi	Indeterminada		MC	2,4	✗	✓	–	–	1	2	2	0
19	Jimmy	Indeterminada	13	M	1,1	✗	✓	–	–	1	2	3	0

Legenda: M – Macho, F – Fêmea, MC – Macho castrado, FC – Fêmea castrada; ✓ - presente, ✗ - ausente; 0 – sem alterações, 1 – grau ligeiro, 2 – grau moderado, 3 – grau grave

ANEXO 2 (continuação): Quadro resumo relativo às principais alterações dos pacientes

NÚMERO	NOME	RAÇA	PESO (KG)	SEXO	IDADE (ANOS)	DIARREIA	VÔMITO	OUTROS SINAIS	OUTROS SINAIS	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO
20	Sheila	Samoiedo	20	F	1	✓	✓	Dor abdominal	–	1	2	2	2
21	Melina	Indeterminada	10	FC	12,8	✓	✓	Anorexia	–	2	2	3	0
22	Robbie	Magyar Vizsla	27	M	6	✓	✓	–	–	1	2	2	0
23	Ares	Pastor branco austríaco	36	M	7,8	✗	✓	Timpanismo	–	1	1	1	0
24	Albert	Bulldog francês	11	M	0,7	✓	✓	Dor abdominal	–	0	2	2	0
25	Tico	Rottweiler	55	M	2,7	✓	✗	–	–	0	2	2	3
26	Diesel	Collie	22	M	4,5	✓	✗	Dor abdominal	Borborismos	0	1	1	2
27	Lea	Indeterminada	8	FC	11,2	✓	✓	Edema subcutâneo	Anorexia	0	1	0	2
28	Brendan	Setter irlandês	30	M	2,8	✓	✓	–	–	0	2	3	0
29	Babsi	Terrier	7	FC	9,5	✗	✓	–	–	1	2	0	2
30	Apollo balu	Bulldog francês	16	M	1,2	✗	✓	–	–	0	1	2	0
31	Sunny	Cão pastor	24	M	2,8	✓	✓	Dor abdominal	–	0	2	0	3
32	Ini	Magyar Vizsla	35	F	4,7	✓	✓	Dor abdominal	Flatulência	0	2	0	2
33	Santos	Golden Retriever	26	M	0,8	✗	✓	–	–	0	2	0	0
34	Cimberly	Hovawart	35	F	1,8	✓	✗	–	–	0	2	0	0
35	Niki	Bichon maltês	3	MC	11,7	✗	✓	Dor abdominal	Borborismos	0	2	2	2
36	Rocky	Indeterminada	10	M	3	✗	✓	–	–	0	2	0	3
37	Frieso	Teckel de pêlo cerdoso	5	M	3,3	✓	✓	–	–	2	3	0	3
38	Niki	Boston Terrier	12	M	3,5	✗	✓	–	–	1	3	0	2

Legenda: M – Macho, F – Fêmea, MC – Macho castrado, FC – Fêmea castrada; ✓ - presente, ✗ - ausente; 0 – sem alterações, 1 – grau ligeiro, 2 – grau moderado, 3 – grau grave

ANEXO 2 (continuação): Quadro resumo relativo às principais alterações dos pacientes

NÚMERO	NOME	RAÇA	PESO (KG)	SEXO	IDADE (ANOS)	DIARREIA	VÔMITO	OUTROS SINAIS	OUTROS SINAIS	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO
39	Jane	Pastor alemão	28	FC	10	✓	✓	Dor abdominal	Espessamento das ansas intestinais	3	2	3	2
40	Rico	Collie	22	MC	2	✗	✗	Anorexia	–	0	2	0	2
41	Daphne	Indeterminada	17	FC	3,5	✗	✓	–	–	0	1	0	2
42	Oscar	Yorkshire Terrier	4	M	1	✓	✓	Espessamento das ansas intestinais	–	2	2	2	0
43	Fynn	Weimaraner	20	M	0,7	✓	✗	Anorexia	–	1	0	3	0
44	Ivory	West Highland Terrier	9	MC	1,5	✗	✓	Dor abdominal	–	0	1	2	0
45	Jazz	Indeterminada	19	M	3,4	✓	✓	Borboríngos	Flatulência	2	3	0	2
46	Puma	Golden Retriever	40	MC	7,7	✓	✗	Dor abdominal	–	1	3	2	2
47	Grisu	Yorkshire Terrier	3	FC	12,7	✓	✗	–	–	1	3	1	0
48	Zeus	Indeterminada	29	MC	2,4	✗	✓	–	–	1	2	2	2
49	Blacky	Scottish Terrier	9	M	6,3	✓	✗	Dor abdominal	–	1	2	2	2
50	Lotte	Beagle	14	F	1,2	✗	✓	–	–	1	2	2	0
51	Mausi	Beagle	13	FC	3,2	✗	✓	Dor abdominal	–	1	3	0	2
52	Salem	Doberman	39	MC	8	✓	✓	Dor abdominal	Timpanismo	0	1	0	0
53	Selina	Hovawart	35	FC	7	✓	✗	Dor abdominal	–	0	1	2	2
54	Aron	Indeterminada	27	M	3	✓	✓	–	–	0	1	2	2
55	Konrad	Teckel de pêlo cerdoso	6	M	10	✓	✓	–	–	1	2	2	0
56	Spike	Pastor alemão	35	M	4,9	✓	✗	Dor abdominal	Anorexia	1	2	0	2

Legenda: M – Macho, F – Fêmea, MC – Macho castrado, FC – Fêmea castrada; ✓ - presente, ✗ - ausente; 0 – sem alterações, 1 – grau ligeiro, 2 – grau moderado, 3 – grau grave

ANEXO 2 (continuação): Quadro resumo relativo às principais alterações dos pacientes

NÚMERO	NOME	RAÇA	PESO (KG)	SEXO	IDADE (ANOS)	DIARREIA	VÔMITO	OUTROS SINAIS	OUTROS SINAIS	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO HISTOLOGIA INTESTINO DELGADO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA ESTÔMAGO	CLASSIFICAÇÃO ENDOSCOPIA INTESTINO DELGADO
57	Sam	Golden Retriever	29	M	1,5	✓	✗	Borborignos	Anorexia	0	2	0	2
58	Trixi	Braco alemão	23	F	9,5	✓	✗	–	–	1	2	2	2
59	Sara	Golden Retriever	27	FC	3,2	✓	✓	Dor abdominal	Anorexia	1	2	2	2
60	Rex	Pastor alemão	39	MC	2,7	✓	✗	Anorexia	–	0	1	1	0
61	Benni	Pug	8	M	1,5	✓	✓	–	–	0	2	2	0
62	Gini	Caniche	6	FC	8	✗	✓	Borborignos	Anorexia	1	2	2	2
63	Finn	Collie	14	MC	3,7	✓	✗	Dor abdominal	–	1	2	0	3
64	Gismo	Indeterminada	5	M	5,4	✗	✓	Dor abdominal	–	2	2	3	2
65	Tara	Pastor alemão	36	FC	8	✓	✓	Dor abdominal	Anorexia	1	2	2	2
66	Wauzi	Bichon Frisé	7	MC	1,3	✓	✗	Dor abdominal	Borborignos	0	1	0	3
67	Fugly	Bulldog inglês	26	M	1	✓	✗	Dor abdominal	–	1	2	2	0
68	Isi	Indeterminada	4	MC	5	✗	✗	Borborignos	Cólicas	1	1	2	0
69	Grimm	Rottweiler	47	M	7	✓	✓	Anorexia	–	0	2	0	2
70	Benji	Indeterminada	28	MC	2	✗	✗	–	–	2	1	1	1
71	Bosco	Havanese	6	MC	1,5	✓	✗	Dor abdominal	–	0	1	0	0
72	Kevin	Yorkshire Terrier	4	MC	6	✓	✗	Dor abdominal	–	0	2	2	0
73	Gipsy	Cocker Spaniel	17	FC	5,5	✓	✓	Dor abdominal	–	0	1	0	2

Legenda: M – Macho, F – Fêmea, MC – Macho castrado, FC – Fêmea castrada; ✓ - presente, ✗ - ausente; 0 – sem alterações, 1 – grau ligeiro, 2 – grau moderado, 3 – grau grave

ANEXO 3: Tabela referente aos tipos de infiltrados presentes no estômago e intestino

Nº	NOME	INFILTRADO ESTÔMAGO	INFILTRADO INTESTINO DELGADO	Nº	NOME	INFILTRADO ESTÔMAGO	INFILTRADO INTESTINO DELGADO
1	Afra	1	1	38	Niki	1	1
2	Nana	1	1	39	Jane	4	12
3	Lola	0	1	40	Rico	0	1
4	Ghost	0	1	41	Daphne	0	1
5	Baghira	0	1	42	Oscar	5	1
6	Sam	0	1	43	Fynn	1	0
7	Joey	1	1	44	Ivory	0	2
8	Siri	1	12	45	Jazz	1	12
9	Merlin	1	13	46	Puma	2	11
10	Orange	1	1	47	Grisu	11	1
11	Asta	1	1	48	Zeus	2	1
12	Harry	1	12	49	Blacky	1	1
13	Aron	1	1	50	Lotte	1	1
14	Jessy	1	12	51	Mausi	1	1
15	Jimmy	2	12	52	Salem	0	1
16	Joy	1	1	53	Selina	0	1
17	Brutus	12	3	54	Aron	0	1
18	Jimmy	1	12	55	Konrad	1	1
19	Maxi	1	1	56	Spike	1	1
20	Sheila	11	11	57	Sam	0	1
21	Melina	11	11	58	Trixi	1	1
22	Robbie	1	1	59	Sara	1	1
23	Ares	1	1	60	Rex	0	1
24	Albert	0	1	61	Benni	0	1
25	Tico	0	12	62	Gini	1	1
26	Diesel	0	12	63	Finn	1	1
27	Lea	0	1	64	Gismo	1	1
28	Brendan	0	1	65	Tara	11	11
29	Babsi	12	1	66	Wauzi	0	1
30	Apollo Balu	0	1	67	Fugly	1	12
31	Sunny	0	11	68	Isi	3	1
32	Ini	0	1	69	Grimm	0	3
33	Santos	0	1	70	Benji	12	1
34	Cimberly	0	1	71	Bosco	0	1
35	Niki	0	1	72	Kevin	0	1
36	Rocky	0	1	73	Gipsy	0	1
37	Frieso	1	1				

Legenda: Nº – número; 1 – Infiltrado linfoplasmocítico; 11 – Infiltrado linfoplasmocítico com alguns neutrófilos; 12 – Infiltrado linfoplasmocítico com eosinófilos; 13 – Infiltrado linfoplasmocítico com alguns histiócitos; 2 – Infiltrado misto; 3 – Infiltrado eosinofílico; 4 – Infiltrado neutrofílico com eosinófilos; 5 – Infiltrado neutrofílico

ANEXO 4: Razões para a discordância entre os resultados das biopsias, dados clínicos e endoscópicos (adaptado de Guilford, 1995)

Razões para a discordância dos resultados das biopsias com os achados clínicos e endoscópicos
Localização incorrecta da doença pelo clínico Erro na diferenciação de diarreia de intestino delgado e grosso
Avaliação endoscópica incorrecta Inexperiência Insuflação inadequada e interpretada como espessamento, granularidade ou vasos da submucosa ocultos Trauma induzido pelo endoscópio, interpretado como doença espontânea
Incorrecta avaliação das biopsias Inexperiência Desconhecimento do significado de infiltração ligeira Erro de manipulação
Biopsias não representativas Má técnica de biopsia Lesão incorrectamente biopsada Lesões da mucosa díspares
Presença de doença funcional em vez de doença morfológica Defeitos da bordadura em escova Alterações da motilidade (síndrome do cólon irritável) Diarreia secretória Alterações da permeabilidade